

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局

特許協定条約に基づいて公開された国際出願

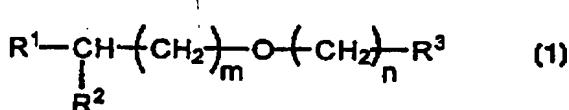
21 W1937-01
REPOZITORIUM
NARODOWEGO

Best Available Copy

| | | |
|--|----|--|
| (51) 国際特許分類 C07D 207/02, 211/06, 233/64, 317/50, 307/79, 319/18, 277/64, 333/54, 261/20, 215/14, 409/12, 417/12, 413/12, 401/12, 405/12, 209/08, 213/04, 295/18, 239/26, A61K 31/40, 31/44, 31/34, 31/36, 31/42, 31/47, 31/495, 31/505, 31/55 | A1 | (11) 国際公開番号 WO99/31056 (43) 国際公開日 1999年6月24日(24.06.99) |
| (21) 国際出願番号 PCT/JP98/05610 | | (74) 代理人 弁理士 浅村 皓, 外(ASAMURA, Kiyoshi et al.) 〒100-0004 東京都千代田区大手町2丁目2番1号 新大手町ビル331 Tokyo, (JP) |
| (22) 国際出願日 1998年12月11日(11.12.98) | | (81) 指定国 AU, BR, CA, CZ, HU, IN, KR, MX, NZ, PL, RO, SK, US, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). |
| (30) 優先権データ 特願平9/362968 1997年12月12日(12.12.97) JP | | (75) 添付公開書類 国際調査報告書 補正書・説明書 |
| (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 富山化学工業株式会社 (TOYAMA CHEMICAL CO., LTD.)(JP/JP) 〒160-0023 東京都新宿区西新宿三丁目2番5号 Tokyo, (JP) | | |
| (72) 発明者: および (73) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 小野 哲(ONO, Satoshi)(JP/JP) 〒930-0801 富山県富山市中島3-2-5 Toyama, (JP) 山本博彦(YAMAMOTO, Hirohiko)(JP/JP) 〒931-8345 富山県富山市西宮261-22 Toyama, (JP) 山藤哲夫(YAMAFUJI, Tetsuo)(JP/JP) 〒939-2638 富山県婦負郡婦中町吉谷1-3 Toyama, (JP) 中川昌也(NAKAGAWA, Masaya)(JP/JP) 〒930-0386 富山県中新川郡上市町中青出67 Toyama, (JP) 齋藤昭人(SAITOH, Akihito)(JP/JP) 〒931-8324 富山県富山市豊城町6-12 Toyama, (JP) | | |

(54) Title: ALKYL ETHER DERIVATIVES OR SALTS THEREOF AND CALCIUM ANTAGONISTS CONTAINING THE SAME

(54) 発明の名称 アルキルエーテル誘導体またはその塩並びにそれらを含有するカルシウム拮抗剤

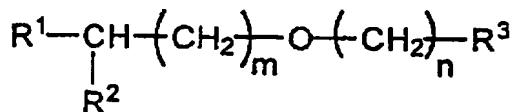


(57) Abstract

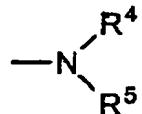
Alkyl ether derivatives represented by general formula (1) or salts thereof, which are useful as excellent calcium antagonists, wherein R¹ represents optionally substituted aryl or heterocycle; R² represents hydrogen or hydroxy; R³ represents (a) (wherein R⁴ represents optionally substituted cyclic amino; and R⁵ represents optionally substituted alkyl, or R⁴ and R⁵ may form together with the nitrogen atom to which they are bonded optionally substituted cyclic amino), or a nitrogen-containing saturated 6-membered ring having a bond from a carbon atom in the ring; m is an integer of 1 to 5; and n is an integer of 2 to 6.

(57)要約

本発明は、次の一般式



〔式中、R¹は、置換されていてもよいアリールまたは複素環式基を；R²は、水素原子またはヒドロキシル基を；R³は、次式



〔式中、R⁴は、置換されていてもよい環状アミノ基を；R⁵は、置換されていてもよいアルキル基を；またはR⁴、R⁵およびそれらが結合する窒素原子と一緒にになって形成される置換されていてもよい環状アミノ基を示す。〕で表わされる基または環中の炭素原子から結合手を有する含窒素飽和6員複素環式基を：mは、1～5の整数を；nは、2～6の整数を、それぞれ示す。〕

で表わされるアルキルエーテル誘導体またはその塩に関し、優れたカルシウム拮抗剤として有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

| | | | | | | | |
|-----|--------------|----|---------|----|----------------|----|------------|
| AE | アラブ首長国連邦 | ES | スペイン | L1 | リヒテンシュタイン | SG | シンガポール |
| AL | アルベニア | FI | フィンランド | LK | スリ・ランカ | SI | スロヴェニア |
| AM | アルメニア | FR | フランス | LR | リベリア | SK | スロヴァキア |
| AT | オーストリア | GA | ガボン | LS | レソト | SL | シエラ・レオネ |
| AU | オーストラリア | GB | 英国 | LT | リトアニア | SN | セネガル |
| AZ | アゼルバイジャン | GD | グレナダ | LU | ルクセンブルク | SZ | スウェーデン |
| BA | ボスニア・ヘルツェゴビナ | GE | グルジア | LV | ラトヴィア | TD | チエコ |
| BB | バルバドス | GH | ガーナ | MC | モナコ | TG | トーゴー |
| BEE | ベルギー | GM | ガンビア | MD | モルドヴァ | TJ | タジキスタン |
| BF | ブルガリア | GN | ギニア | MG | マダガスカル | TM | トルクメニスタン |
| BG | ブルガリア | GW | ギニア・ビサオ | MK | マケドニア旧ユーゴスラヴィア | TR | トルコ |
| BJ | ベナン | GR | ギリシャ | ML | メリタニア | TT | トリニダッド・トバゴ |
| BR | ブラジル | HR | クロアチア | MN | モンゴル | UA | ウクライナ |
| BY | ベラルーシ | HU | ハンガリー | MR | モーリタニア | UG | ウガンダ |
| CA | カナダ | ID | インドネシア | MW | マラウイ | US | 米国 |
| CF | 中央アフリカ | IE | アイルランド | MX | メキシコ | UZ | ウズベキスタン |
| CG | コンゴー | IL | イスラエル | NE | ニジェール | VN | ヴィエトナム |
| CH | スイス | IN | インド | NL | オランダ | YU | ユーゴースラビア |
| CI | ニートジボアール | IS | アイスランド | NO | ノルウェー | ZA | 南アフリカ共和国 |
| CM | カメルーン | IT | イタリア | NZ | ニュージーランド | ZW | ジンバブエ |
| CN | 中国 | JP | 日本 | PL | ポーランド | | |
| CU | キューバ | KE | ケニア | PT | ポルトガル | | |
| CY | キプロス | KG | キルギスタン | RO | ルーマニア | | |
| CZ | チエコ | KP | 北朝鮮 | RU | ロシア | | |
| DE | ドイツ | KR | 韓国 | SD | スードン | | |
| DK | デンマーク | KZ | カザフスタン | SE | スウェーデン | | |
| EE | エストニア | LC | セントルシア | | | | |

明細書

アルキルエーテル誘導体またはその塩並びにそれらを含有するカルシウム拮抗剤

技術分野

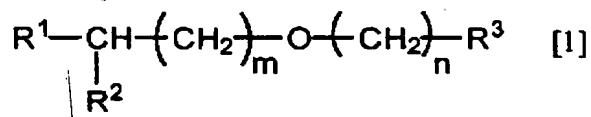
本発明は、カルシウム拮抗作用を有するアルキルエーテル誘導体またはその塩並びにそれらを含有するカルシウム拮抗剤に関するものである。

技術背景

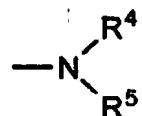
脳虚血による神経細胞障害の原因として、カルシウムの神経細胞内への過剰流入が考えられており、この過剰流入を抑制することにより、神経細胞障害が抑制できることが明らかになっている（トレンズ・イン・ファルマコロジカル・サイエンス、第10巻、第397頁、1989年）。

本発明の目的は、カルシウムの神経細胞などへの過剰流入を抑制することにより、脳卒中などの虚血性脳障害；アルツハイマー型痴呆などの神経変性疾患の進行を抑制あるいは治療剤として有効な医薬品を提供することにあり、さらに、高血圧症、不整脈などの循環器疾患；うつ病などの精神疾患、てんかん、痙攣、疼痛などの治療剤として有効な医薬品を提供することにある。

本発明者らは、上記課題を解決することを目的として銳意研究を行った結果、下記の一般式[1]



「式中、R¹は、置換されていてもよいアリールまたは複素環式基を；R²は、水素原子またはヒドロキシル基を；R³は、次式



（式中、R⁴は、置換されていてもよい環状アミノ基を；R⁵は、置換されていてもよいアルキル基を；またはR⁴、R⁵およびそれらが結合する窒素原子と一緒にになって形成される置換されていてもよい環状アミノ基を示す。）で表わされる基または環中の炭素原子から結合手を有する含窒素飽和6員複素環式基を：mは、1～5の整数を；nは、2～6の整数を、それぞれ示す。」

で表わされるアルキルエーテル誘導体またはその塩が、優れたカルシウム拮抗作

用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

以下、本発明について詳述する。

本明細書において、特に断らない限り、各用語は、次の意味を有する。

ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を；アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチルおよびオクチル基などの直鎖状または分岐鎖状のC₁–12アルキル基を；低級アルキル基とは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチルおよびヘキシル基などの直鎖状または分岐鎖状のC₁–6アルキル基を；アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシおよびオクチルオキシ基などの直鎖状または分岐鎖状のC₁–12アルキルオキシ基；低級アルコキシ基とは、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペンチルオキシおよびヘキシルオキシ基などの直鎖状または分岐鎖状のC₁–6アルキルオキシ基；アルケニル基とは、ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニルおよびオクテニルなどのC₂–12アルケニル基を；低級アルケニル基とは、ビニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニルおよびヘキセニルなどのC₂–6アルケニル基を；アルケニルオキシ基とは、ビニルオキシ、プロペニルオキシ、ブテニルオキシ、ペンテニルオキシ、ヘキセニルオキシ、ヘプテニルオキシおよびオクテニルオキシ基などのC₂–12アルケニルオキシ基を；低級アルケニルオキシ基とは、ビニルオキシ、プロペニルオキシ、ブテニルオキシ、ペンテニルオキシおよびヘキセニルオキシ基などのC₂–6アルケニルオキシ基を；シクロアルキル基とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシル基を；アルキルチオ基とは、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、*tert*-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオおよびオクチルチオなどのC₁–12アルキルチオ基を；低級アルキルチオ基とは、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、*tert*-ブチルチオ、ペンチルチオおよびヘキシルチオなどのC₁–6アルキ

ルチオ基を；アリール基とは、フェニル、ナフチル、インダニルおよびインデニル基を；アリールオキシ基とは、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、インダニルオキシおよびインデニルオキシ基を；アル低級アルキル基とは、ベンジル、ジフェニルメチルおよびフェネチル基などのアルC₁—6アルキル基を；アル低級アルケニル基とは、シンナミル基などのアルC₂—6アルケニル基を；アル低級アルコキシ基とは、フェニルメチルオキシおよびナフチルメチルオキシ基などのアルC₁—6アルコキシ基を；アル低級アルキルチオ基とは、フェニルメチルチオおよびナフチルメチルチオ基などのアルC₁—6アルキルチオ基を；低級アルキレンジオキシ基とは、メチレンジオキシおよびエチレンジオキシ基などのC₁—6アルキレンジオキシ基を；低級アシル基とは、ホルミル、アセチルおよびエチルカルボニル基などのC₁—6アシル基を；アロイル基とは、ベンゾイルおよびナフチルカルボニル基などのアリールカルボニル基を；アル低級アルケノイル基とは、シンナモイル基などのアルC₂—6アルケノイル基を；低級アルキルスルホニル基とは、メチルスルホニル、エチルスルホニル、n-プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、n-ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニルまたはペンチルスルホニルなどのC₁—6アルキルスルホニル基を；アリールスルホニル基とは、フェニルスルホニル、p-トルエンスルホニルおよびナフチルスルホニル基などを；低級アルキルスルホニルオキシ基とは、メチルスルホニルオキシ、エチルスルホニルオキシ、n-プロピルスルホニルオキシ、イソプロピルスルホニルオキシ、n-ブチルスルホニルオキシ、イソブチルスルホニルオキシ、sec-ブチルスルホニルオキシ、tert-ブチルスルホニルオキシまたはペンチルスルホニルオキシなどのC₁—6アルキルスルホニルオキシ基を；アリールスルホニルオキシ基とは、フェニルスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシおよびナフチルスルホニルオキシ基などを；アル低級アルキルスルホニル基とは、ベンジルスルホニルなどのアルC₁—6アルキルスルホニル基を；低級アルキルスルホニルアミノ基とは、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、プロピルスルホニルアミノなどのC₁—6アルキルスルホニルアミノ基を；アリールスルホニルアミノ基とは、フェニルスルホニルアミノ、p-トルエンスルホニルアミノおよびナフチルスルホニルアミノ基などを；

環状アミノ基とは、ピロジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、ホモピペリジニル、モルホリル、チオモルホリル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリル、キヌクリジニルおよびイミダゾリニルなどの該環を形成する異項原子として一つ以上の窒素原子を含み、さらに一つ以上の酸素原子または硫黄原子を含んでもよい5員、6員もしくは7員環、縮合環または架橋環の環状アミノ基を；また複素環式基とは、上記した環状アミノ基並びに、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジル、キノリル、キノリジニル、チアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピロリニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ブリニル、フリル、チエニル、ベンゾチエニル、ピラニル、イソベンゾフラニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ベンゾフラニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キノキサリル、ジヒドロキノキサリル、2,3-ジヒドロベンゾチエニル、2,3-ジヒドロベンゾピロリル、2,3-4H-1-チアナフチル、2,3-ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾ[b]ジオキサニル、イミダゾ[2,3-a]ピリジル、ベンゾ[b]ピペラジニル、クロメニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、ピリダジニル、イソインドリル、イソキノリル、1,3-ベンゾジオキソニルおよび1,4-ベンゾジオキサニル基などの該環を形成する異項原子として一つ以上の酸素原子もしくは硫黄原子を含んでいてもよい、窒素、酸素もしくは硫黄原子から選ばれる少なくとも一つ以上の異項原子を5員もしくは6員環、縮合環または架橋環の複素環式基を；含窒素飽和6員複素環式基とは、ピペリジニル、ピペラジニル、ペルヒドロピリミジニル、ペルヒドロピリダジニルなどの異項原子として窒素原子を含む飽和の6員複素環式基を；複素環式カルボニル基とは、ピルジルカルボニルおよび1,3-ベンゾジオキソニルカルボニルなどの複素環式-CO-基を；複素環式スルホニル基とは、イソキノリルスルホニルなどの複素環式-SO₂-基を意味する。

R¹におけるアリールまたは複素環式基は、ハロゲン原子、アミノ基、低級アルキル基、アリール基、アル低級アルキル基、低級アルコキシ基、アル低級アルコキシ基、アリールオキシ基、カルバモイルオキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルケニル基、低級アルケニルオキシ基、アル低級アルキルチオ基、アル低級ア

ルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、低級アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基もしくは保護されていてもよいアミノ基、保護されていてもよいヒドロキシル基、ニトロ基、複素環式基、オキソ基および低級アルキレンジオキシ基などから選ばれる一つ以上の基で置換されていてもよい。

5 R⁴の環状アミノ基、R⁴およびR⁵が結合する窒素原子と一緒にになって形成される環状アミノ基、R³における環中の炭素原子から結合手を有する含窒素飽和6員複素環式は、ハロゲン原子、アミノ基、低級アルキル基、アリール基、アル低級アルキル基、アル低級アルケニル基、アロイル基、アル低級アルケノイル基、複素環式基、複素環式カルボニル基および複素環式スルホニル基などから選ばれる一つ以上の基で置換されていてもよい。

10 また、上記のR¹、R³における環中の炭素原子から結合手を有する含窒素飽和6員複素環式基、R⁴の環状アミノ基、R⁴およびR⁵が結合する窒素原子と一緒にになって形成される環状アミノ基における置換基は、ハロゲン原子、シアノ基、保護されていてもよいヒドロキシル基、保護されていてもよいカルボキシル基、保護されていてもよいアミノ基、ハロゲン原子で置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アシル基、シクロアルキル基、アリール基、アル低級アルキル基などから選ばれる一つ以上の基でさらに置換されていてもよい。

15 カルボキシル保護基としては、通常のカルボキシル基の保護基として使用し得るすべての基を含み、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、1,1-ジメチルプロピル、ブチルおよび*tert*-ブチルなどの低級アルキル基；フェニルおよびナフチルなどのアリール基；ベンジル、ジフェニルメチル、トリチル、p-ニトロベンジル、p-メトキシベンジルおよびビス(p-メトキシフェニル)メチルなどのアル低級アルキル基；アセチルメチル、ベンゾイルメチル、p-ニトロベンゾイルメチル、p-ブロモベンゾイルメチルおよびp-メタンスルホニルベンゾイルメチルなどのアシル-低級アルキル基；2-テトラヒドロピラニルおよび2-テトラヒドロフラニルなどの含酸素複素環式基；2,2,2-トリクロロエチルなどのハロゲノ-低級アルキル基；2-(トリメチルシリル)エチルなどの低級アルキルシリル-低級アルキル基；アセトキシメチル、プロピオニルオキシメチルおよびピバロイルオキシメチルなどのアシルオキシ-低級アルキル基；フタルイミドメチルおよびス

クシンイミドメチルなどの含窒素複素環式-低級アルキル基；シクロヘキシルなどのシクロアルキル基；メトキシメチル、メトキシエトキシメチルおよび2-(トリメチルシリル)エトキシメチルなどの低級アルコキシ-低級アルキル基；ベンジルオキシメチルなどのアル-低級アルコキシ-低級アルキル基；メチルチオメチルおよび2-メチルチオエチルなどの低級アルキルチオ-低級アルキル基；フェニルチオメチルなどのアリールチオ-低級アルキル基；1,1-ジメチル-2-プロペニル、3-メチル-3-ブテニルおよびアリルなどの低級アルケニル基；並びにトリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、ジエチルイソプロピルシリル、*tert*-ブチルジメチルシリル、*tert*-ブチルジフェニルシリル、ジフェニルメチルシリルおよび*tert*-ブチルメトキシフェニルシリルなどの置換シリル基などが挙げられる。

ヒドロキシル保護基としては、通常のヒドロキシル基の保護基として使用し得るすべての基を含み、例えば、ベンジルオキシカルボニル、4-ニトロベンジルオキシカルボニル、4-ブロモベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、3,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル、1,1-ジメチルプロポキシカルボニル、イソブロポキシカルボニル、イソブチルオキシカルボニル、ジフェニルメトキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、2,2,2-トリブロモエトキシカルボニル、2-(トリメチルシリル)エトキシカルボニル、2-(フェニルスルホニル)エトキシカルボニル、2-(トリフェニルホスホニオ)エトキシカルボニル、2-フルフリルオキシカルボニル、1-アダマンチルオキシカルボニル、ビニルオキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、5-ベンジルチオカルボニル、4-エトキシ-1-ナフチルオキシカルボニル、8-キノリルオキシカルボニル、アセチル、ホルミル、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチル、メトキシアセチル、フェノキシアセチル、ピバロイルおよびベンゾイルなどのアシル基；メチル、*tert*-ブチル、2,2,2-トリクロロエチルおよび2-トリメチルシリルエチルなどの低級アルキル基；アリルなどの低級アルケニル基；ベンジル、p-メトキシベンジル、3,4-ジメトキシベンジル、ジフェニルメチルおよびトリチルなどのアル-低級アルキ

ル基；テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニルおよびテトラヒドロチオピラニルなどの含酸素および含硫黄複素環式基；メトキシメチル、メチルチオメチル、ベンジルオキシメチル、2-メトキシエトキシメチル、2,2,2-トリクロロエトキシメチル、2-(トリメチルシリル)エトキシメチル、1-エトキシエチルおよび5 1-メチル-1-メトキシエチルなどの低級アルコキシーおよび低級アルキルチオ-低級アルキル基；メタンスルホニルおよびp-トルエンスルホニルなどの低級アルキル-およびアリールースルホニル基；並びにトリメチルシリル、トリエチルシリル、トリイソプロピルシリル、ジエチルイソプロピルシリル、*tert*-ブチルジメチルシリル、*tert*-ブチルジフェニルシリル、ジフェニルメチルシリルおよび*tert*-ブチルメトキシフェニルシリルなどの置換シリル基などが挙げられる。

アミノ基の保護基としては、通常のアミノ保護基として使用し得るすべての基を含み、例えば、トリクロロエトキシカルボニル、トリブロモエトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、o-ブロモベンジルオキシカルボニル、(モノー、ジー、トリー)クロロアセチル、トリフルオロアセチル、フェニルアセチル、ホルミル、アセチル、ベンゾイル、*tert*-アミルオキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、3,15 4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、4-(フェニルアゾ)ベンジルオキシカルボニル、2-フルフリルオキシカルボニル、ジフェニルメトキシカルボニル、1,1-ジメチルプロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、フタロイル、1,20 スクシニル、アラニル、ロイシル、1-アダマンチルオキシカルボニルおよび8-キノリルオキシカルボニルなどのアシル基；ベンジル、ジフェニルメチルおよびトリチルなどのアル低級アルキル基；2-ニトロフェニルチオおよび2,4-ジニトロフェニルチオなどのアリールチオ基；メタンスルホニルおよびp-トルエンスルホニルなどのアルキル-もしくはアリールースルホニル基；N,N-ジメチルアミノメチレンなどのジー低級アルキルアミノ-低級アルキリデン基；ベンジリデン、2-ヒドロキシベンジリデン、2-ヒドロキシ-5-クロロベンジリデンおよび2-ヒドロキシ-1-ナフチルメチレンなどのアルー低級アルキリデン基；3-ヒドロキシ-4-ピリジルメチレンなどの含窒素複素環式アルキリデン基；シクロヘキシリデン、2-エトキシカルボニルシクロヘキシリデン、2-エ

トキシカルボニルシクロペンチリデン、2-アセチルシクロヘキシリデンおよび3,3-ジメチル-5-オキシシクロヘキシリデンなどのシクロアルキリデン基；ジフェニルホスホリルおよびジベンジルホスホリルなどのジアリールーもしくはジアルー低級アルキルホスホリル基；5-メチル-2-オキソ-2H-1,3-ジオキソール-4-イル-メチルなどの含酸素複素環式アルキル基；並びにトリメチルシリルなどの置換シリル基などが挙げられる。

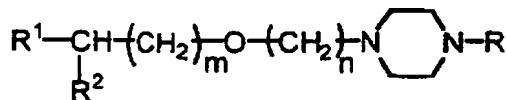
一般式[1]の化合物の塩としては、通常知られているアミノ基などの塩基性基またはヒドロキシルもしくはカルボキシルなどの酸性基における塩を挙げることができる。塩基性基における塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸および硫酸などの鉱酸との塩；ギ酸、酢酸、クエン酸、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、酒石酸、アスパラギン酸、トリクロロ酢酸およびトリフルオロ酢酸などの有機カルボン酸との塩；並びにメタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、メチレンスルホン酸およびナフタレンスルホン酸などのスルホン酸との塩を、また、酸性基における塩としては、例えば、ナトリウムおよびカリウムなどのアルカリ金属との塩；カルシウムおよびマグネシウムなどのアルカリ土類金属との塩；アンモニウム塩；並びにトリメチルアミン、トリエチルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシリルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、N-ベンジル- β -フェニルアミン、1-エフェナミンおよびN,N'-ジベンジルエチレンジアミンなどの含窒素有機塩基との塩などを挙げることができる。

上記した塩の中で、好ましい塩としては、薬理学的に許容される塩が挙げられる。

一般式[1]のアルキルエーテル誘導体またはその塩において、異性体（例えば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など）が存在する場合、本発明は、それらすべての異性体を包含し、また水和物、溶媒和物およびすべての結晶形を包含するものである。

本発明化合物の代表的化合物としては、例えば、以下の表1～表10に例示した化合物が挙げられる。

【表1】



| | R ¹ | R ² | m | n | R |
|----|-----------------------|----------------|---|---|--------------------------|
| 5 | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | H |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | methyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | ethyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | propyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | isopropyl |
| 10 | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | butyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | phenyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | 2-methoxyphenyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | 3-methoxyphenyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | 4-methoxyphenyl |
| 15 | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | 2,4-dimethoxyphenyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | 3,4-dimethoxyphenyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | 3,5-dimethoxyphenyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | 2,3,4-trimethoxyphenyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | 3,4,5-trimethoxyphenyl |
| 20 | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | 3-fluorophenyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | 4-fluorophenyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | 3-chlorophenyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | 4-chlorophenyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | 4-methylphenyl |
| 25 | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | 4-cyanophenyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | benzo[d]isoxazol-3-yl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | benzhydryl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | di(4-fluorophenyl)methyl |

| | | | | | |
|----|-----------------------|---|---|---|-----------------------------------|
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | di(4-methoxyphenyl)methyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | benzyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | 4-hydroxybenzyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | 2-methoxybenzyl |
| 5 | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | 3-methoxybenzyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | 4-methoxybenzyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | 2,4-dimethoxybenzyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | 3,4-dimethoxybenzyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | 3,5-dimethoxybenzyl |
| 10 | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | 2,3,4-trimethoxybenzyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | 3,4,5-trimethoxybenzyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | 3-fluorobenzyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | 4-fluorobenzyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | 3-chlorobenzyl |
| 15 | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | 4-chlorobenzyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | 4-methylbenzyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | 4-cyanobenzyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | 4-methoxyphenethyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | 3,4-dimethoxyphenethyl |
| 20 | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | 3-(4-methoxyphenyl)propyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | 1,3-benzodioxol-5-ylmethyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | (2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | 2-thienylmethyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | (E)-3-phenyl-2-propenyl |
| 25 | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | 3-phenylpropyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | (E)-3-phenyl-2-propenoyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | 4,4-diphenylbutyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | 4,4-diphenyl-3-butenyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | 2,2-diphenylacetyl |

| | | | | | |
|----|-----------------------|----|---|---|------------------------------|
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | tert-butoxycarbonyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | benzoyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | 4-hydroxybenzoyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | 2-methoxybenzoyl |
| 5 | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | 3-methoxybenzoyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | 4-methoxybenzoyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | 2,4-dimethoxybenzoyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | 3,4-dimethoxybenzoyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | 3,5-dimethoxybenzoyl |
| 10 | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | 2,3,4-trimethoxybenzoyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | 3,4,5-trimethoxybenzoyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | 3-fluorobenzoyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | 4-fluorobenzoyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | 3-chlorobenzoyl |
| 15 | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | 4-chlorobenzoyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | 1,3-benzodioxol-5-ylcarbonyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | 3-pyridylcarbonyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | H |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | methyl |
| 20 | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | ethyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | propyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | isopropyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | butyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | phenyl |
| 25 | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | 2-methoxyphenyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | 3-methoxyphenyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | 4-methoxyphenyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | 2,4-dimethoxyphenyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | 3,4-dimethoxyphenyl |

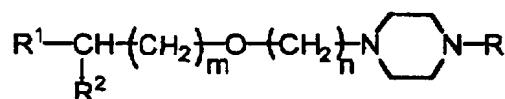
| | | | | | |
|----|-----------------------|----|---|---|---------------------------|
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | 3,5-dimethoxyphenyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | 2,3,4-trimethoxyphenyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | 3,4,5-trimethoxyphenyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | 3-fluorophenyl |
| 5 | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | 4-fluorophenyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | 3-chlorophenyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | 4-chlorophenyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | 4-methylphenyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | 4-cyanophenyl |
| 10 | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | benzo[d]isoxazol-3-yl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | benzhydryl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | di(4-fluorophenyl)methyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | di(4-methoxyphenyl)methyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | benzyl |
| 15 | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | 4-hydroxybenzyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | 2-methoxybenzyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | 3-methoxybenzyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | 4-methoxybenzyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | 2,4-dimethoxybenzyl |
| 20 | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | 3,4-dimethoxybenzyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | 3,5-dimethoxybenzyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | 2,3,4-trimethoxybenzyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | 3,4,5-trimethoxybenzyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | 3-fluorobenzyl |
| 25 | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | 4-fluorobenzyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | 3-chlorobenzyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | 4-chlorobenzyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | 4-methylbenzyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | 4-cyanobenzyl |

| | | | | | |
|----|-----------------------|----|---|---|-----------------------------------|
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | 4-methoxyphenethyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | 3,4-dimethoxyphenethyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | 3-(4-methoxyphenyl)propyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | 1,3-benzodioxol-5-ylmethyl |
| 5 | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | (2-methyl-1,3-thiazol-4-yl)methyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | 2-thienylmethyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | (E)-3-phenyl-2-propenyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | 3-phenylpropyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | (E)-3-phenyl-2-propenoyl |
| 10 | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | 4,4-diphenylbutyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | 4,4-diphenyl-3-butenyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | 2,2-diphenylacetyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | tert-butoxycarbonyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | benzoyl |
| 15 | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | 4-hydroxybenzoyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | 2-methoxybenzoyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | 3-methoxybenzoyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | 4-methoxybenzoyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | 2,4-dimethoxybenzoyl |
| 20 | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | 3,4-dimethoxybenzoyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | 3,5-dimethoxybenzoyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | 2,3,4-trimethoxybenzoyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | 3,4,5-trimethoxybenzoyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | 3-fluorobenzoyl |
| 25 | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | 4-fluorobenzoyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | 3-chlorobenzoyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | 4-chlorobenzoyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | 1,3-benzodioxol-5-ylcarbonyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | 3-pyridylcarbonyl |

| | | | | | |
|----|-----------------------|---|---|---|-------------------------|
| | benzo[b]thiophen-2-yl | H | 1 | 2 | phenyl |
| | benzo[b]thiophen-2-yl | H | 1 | 2 | benzhydryl |
| | benzo[b]thiophen-2-yl | H | 1 | 2 | 4-methoxybenzyl |
| | benzo[b]thiophen-2-yl | H | 1 | 2 | (E)-3-phenyl-2-propenyl |
| 5 | benzo[b]thiophen-3-yl | H | 1 | 2 | phenyl |
| | benzo[b]thiophen-3-yl | H | 1 | 2 | benzhydryl |
| | benzo[b]thiophen-3-yl | H | 1 | 2 | 4-methoxybenzyl |
| | benzo[b]thiophen-3-yl | H | 1 | 2 | (E)-3-phenyl-2-propenyl |
| | benzo[b]thiophen-4-yl | H | 1 | 2 | phenyl |
| 10 | benzo[b]thiophen-4-yl | H | 1 | 2 | benzhydryl |
| | benzo[b]thiophen-4-yl | H | 1 | 2 | 4-methoxybenzyl |
| | benzo[b]thiophen-4-yl | H | 1 | 2 | (E)-3-phenyl-2-propenyl |
| | benzo[b]thiophen-6-yl | H | 1 | 2 | phenyl |
| | benzo[b]thiophen-6-yl | H | 1 | 2 | benzhydryl |
| 15 | benzo[b]thiophen-6-yl | H | 1 | 2 | 4-methoxybenzyl |
| | benzo[b]thiophen-6-yl | H | 1 | 2 | (E)-3-phenyl-2-propenyl |
| | benzo[b]thiophen-7-yl | H | 1 | 2 | phenyl |
| | benzo[b]thiophen-7-yl | H | 1 | 2 | benzhydryl |
| | benzo[b]thiophen-7-yl | H | 1 | 2 | 3-methoxybenzyl |
| 20 | benzo[b]thiophen-7-yl | H | 1 | 2 | 4-methoxybenzyl |
| | benzo[b]thiophen-7-yl | H | 1 | 2 | (E)-3-phenyl-2-propenyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 3 | phenyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 3 | benzhydryl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 3 | 4-methoxybenzyl |
| 25 | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 3 | 3,4,5-trimethoxybenzyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 3 | (E)-3-phenyl-2-propenyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 4 | phenyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 4 | benzhydryl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 4 | 4-methoxybenzyl |

| | | | | | |
|-----------------------|-----------------------|---|---|-------------------------|-------------------------|
| benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 4 | (E)-3-phenyl-2-propenyl | |
| benzo[b]thiophen-5-yl | H | 2 | 2 | phenyl | |
| benzo[b]thiophen-5-yl | H | 2 | 2 | benzhydryl | |
| benzo[b]thiophen-5-yl | H | 2 | 2 | 4-methoxybenzyl | |
| 5 | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 2 | 2 | (E)-3-phenyl-2-propenyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 4 | 2 | phenyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 4 | 2 | benzhydryl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 4 | 2 | 4-methoxybenzyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 4 | 2 | (E)-3-phenyl-2-propenyl |
| 10 | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 2 | 3 | phenyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 2 | 3 | benzhydryl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 2 | 3 | 4-methoxybenzyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 2 | 3 | (E)-3-phenyl-2-propenyl |

15 【表2】



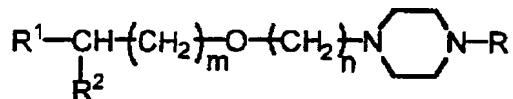
| | R ¹ | R ² | m | n | R |
|----|-------------------------------|----------------|---|---|-------------------------|
| 20 | 6-fluorobenzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | phenyl |
| | 6-fluorobenzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | benzhydryl |
| | 6-fluorobenzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | 4-methoxybenzyl |
| | 6-fluorobenzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | (E)-3-phenyl-2-propenyl |
| | 6-fluorobenzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | phenyl |
| 25 | 6-fluorobenzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | benzhydryl |
| | 6-fluorobenzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | 4-methoxybenzyl |
| | 6-fluorobenzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | (E)-3-phenyl-2-propenyl |
| | 2-phenylbenzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | phenyl |

| | | | | | |
|----|-------------------------------|----|---|---|--------------------------|
| | 2-phenylbenzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | benzhydryl |
| | 2-phenylbenzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | 4-methoxybenzyl |
| | 2-phenylbenzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | (E)-3-phenyl-2-propenyl |
| | 2-phenylbenzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | phenyl |
| 5 | 2-phenylbenzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | benzhydryl |
| | 2-phenylbenzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | 4-methoxybenzyl |
| | 2-phenylbenzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | (E)-3-phenyl-2-propenyl |
| | 3-methylbenzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | phenyl |
| | 3-methylbenzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | benzhydryl |
| 10 | 3-methylbenzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | 4-methoxybenzyl |
| | 3-methylbenzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | (E)-3-phenyl-2-propenyl |
| | 3-methylbenzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | phenyl |
| | 3-methylbenzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | benzhydryl |
| | 3-methylbenzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | 4-methoxybenzyl |
| 15 | 3-methylbenzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | (E)-3-phenyl-2-propenyl |
| | benzo[b]furan-5-yl | H | 1 | 2 | phenyl |
| | benzo[b]furan-5-yl | H | 1 | 2 | benzhydryl |
| | benzo[b]furan-5-yl | H | 1 | 2 | 3-methoxybenzyl |
| | benzo[b]furan-5-yl | H | 1 | 2 | 4-methoxybenzyl |
| 20 | benzo[b]furan-5-yl | H | 1 | 2 | 3,4,5-trimethoxybenzyl |
| | benzo[b]furan-5-yl | H | 1 | 2 | (E)-3-phenyl-2-propenyl |
| | benzo[b]furan-5-yl | OH | 1 | 2 | benzhydryl |
| | 1H-5-indolyl | H | 1 | 2 | phenyl |
| | 1H-5-indolyl | H | 1 | 2 | benzhydryl |
| 25 | 1H-5-indolyl | H | 1 | 2 | 4-methoxybenzyl |
| | 1H-5-indolyl | H | 1 | 2 | (E)-3-phenyl-2-propenoyl |
| | benzo[d]isoxazol-3-yl | H | 1 | 2 | phenyl |
| | benzo[d]isoxazol-3-yl | H | 1 | 2 | benzhydryl |
| | benzo[d]isoxazol-3-yl | H | 1 | 2 | 4-methoxybenzyl |

| | | | | | |
|----|--------------------------------|---|---|---|--------------------------|
| | benzo[d]isoxazol-3-yl | H | 1 | 2 | (E)-3-phenyl-2-propenoyl |
| | 3-methylbenzo[d]isoxazol-6-yl | H | 1 | 2 | phenyl |
| | 3-methylbenzo[d]isoxazol-6-yl | H | 1 | 2 | benzhydryl |
| | 3-methylbenzo[d]isoxazol-6-yl | H | 1 | 2 | 4-methoxybenzyl |
| 5 | 3-methylbenzo[d]isoxazol-6-yl | H | 1 | 2 | (E)-3-phenyl-2-propenoyl |
| | 2-methyl-1,3-benzothiazol-5-yl | H | 1 | 2 | phenyl |
| | 2-methyl-1,3-benzothiazol-5-yl | H | 1 | 2 | benzhydryl |
| | 2-methyl-1,3-benzothiazol-5-yl | H | 1 | 2 | 4-methoxybenzyl |
| | 2-methyl-1,3-benzothiazol-5-yl | H | 1 | 2 | (E)-3-phenyl-2-propenyl |
| 10 | 6-quinolyl | H | 1 | 2 | phenyl |
| | 6-quinolyl | H | 1 | 2 | benzhydryl |
| | 6-quinolyl | H | 1 | 2 | 4-methoxybenzyl |
| | 6-quinolyl | H | 1 | 2 | (E)-3-phenyl-2-propenyl |
| | 1,3-benzodioxol-5-yl | H | 1 | 2 | phenyl |
| 15 | 1,3-benzodioxol-5-yl | H | 1 | 2 | benzhydryl |
| | 1,3-benzodioxol-5-yl | H | 1 | 2 | 3-methoxybenzyl |
| | 1,3-benzodioxol-5-yl | H | 1 | 2 | 4-methoxybenzyl |
| | 1,3-benzodioxol-5-yl | H | 1 | 2 | (E)-3-phenyl-2-propenyl |
| | 1,4-benzodioxan-6-yl | H | 1 | 2 | phenyl |
| 20 | 1,4-benzodioxan-6-yl | H | 1 | 2 | benzhydryl |
| | 1,4-benzodioxan-6-yl | H | 1 | 2 | 4-methoxybenzyl |
| | 1,4-benzodioxan-6-yl | H | 1 | 2 | (E)-3-phenyl-2-propenyl |
| | 4-oxo-4H-6-chromenyl | H | 1 | 2 | phenyl |
| | 4-oxo-4H-6-chromenyl | H | 1 | 2 | benzhydryl |
| 25 | 4-oxo-4H-6-chromenyl | H | 1 | 2 | 4-methoxybenzyl |
| | 4-oxo-4H-6-chromenyl | H | 1 | 2 | (E)-3-phenyl-2-propenoyl |
| | 2,2-dimethyl-4-chromanone-6-yl | H | 1 | 2 | phenyl |
| | 2,2-dimethyl-4-chromanone-6-yl | H | 1 | 2 | benzhydryl |
| | 2,2-dimethyl-4-chromanone-6-yl | H | 1 | 2 | 4-methoxybenzyl |

2,2-dimethyl-4-chromanone-6-yl H 1 2 (E)-3-phenyl-2-propenoyl

【表3】



5

| | R ¹ | R ² | m | n | R |
|----|----------------|----------------|---|---|------------------------|
| | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | H |
| | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | methyl |
| 10 | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | ethyl |
| | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | propyl |
| | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | isopropyl |
| | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | butyl |
| | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | phenyl |
| 15 | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | 2-methoxyphenyl |
| | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | 3-methoxyphenyl |
| | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | 4-methoxyphenyl |
| | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | 2,4-dimethoxyphenyl |
| | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | 3,4-dimethoxyphenyl |
| 20 | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | 3,5-dimethoxyphenyl |
| | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | 2,3,4-trimethoxyphenyl |
| | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | 3,4,5-trimethoxyphenyl |
| | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | 3-fluorophenyl |
| | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | 4-fluorophenyl |
| 25 | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | 3-chlorophenyl |
| | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | 4-chlorophenyl |
| | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | 4-methylphenyl |
| | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | 4-cyanophenyl |

| | | | | | |
|----|------------|---|---|---|----------------------------|
| | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | benzo[d]isoxazol-3-yl |
| | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | benzhydryl |
| | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | di(4-fluorophenyl)methyl |
| | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | di(4-methoxyphenyl)methyl |
| 5 | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | benzyl |
| | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | 4-hydroxybenzyl |
| | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | 2-methoxybenzyl |
| | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | 3-methoxybenzyl |
| | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | 4-methoxybenzyl |
| 10 | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | 2,4-dimethoxybenzyl |
| | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | 3,4-dimethoxybenzyl |
| | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | 3,5-dimethoxybenzyl |
| | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | 2,3,4-trimethoxybenzyl |
| | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | 3,4,5-trimethoxybenzyl |
| 15 | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | 3-fluorobenzyl |
| | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | 4-fluorobenzyl |
| | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | 3-chlorobenzyl |
| | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | 4-chlorobenzyl |
| | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | 4-methylbenzyl |
| 20 | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | 4-cyanobenzyl |
| | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | 4-methoxyphenethyl |
| | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | 3,4-dimethoxyphenethyl |
| | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | 3-(4-methoxyphenyl)propyl |
| | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | 1,3-benzodioxol-5-ylmethyl |
| 25 | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | 2-thienylmethyl |
| | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | (E)-3-phenyl-2-propenyl |
| | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | 3-phenylpropyl |
| | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | (E)-3-phenyl-2-propenoyl |
| | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | 4,4-diphenylbutyl |

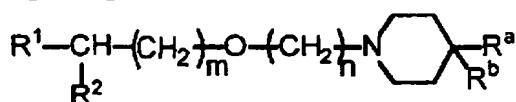
| | | | | | |
|------------|------------|---|---|------------------------------|----------------------|
| 2-naphthyl | H | 1 | 2 | 4,4-diphenyl-3-butenyl | |
| 2-naphthyl | H | 1 | 2 | 2,2-diphenylacetyl | |
| 2-naphthyl | H | 1 | 2 | tert-butoxycarbonyl | |
| 2-naphthyl | H | 1 | 2 | benzoyl | |
| 5 | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | 4-hydroxybenzoyl |
| 2-naphthyl | H | 1 | 2 | 2-methoxybenzoyl | |
| 2-naphthyl | H | 1 | 2 | 3-methoxybenzoyl | |
| 2-naphthyl | H | 1 | 2 | 4-methoxybenzoyl | |
| 2-naphthyl | H | 1 | 2 | 2,4-dimethoxybenzoyl | |
| 10 | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | 3,4-dimethoxybenzoyl |
| 2-naphthyl | H | 1 | 2 | 3,5-dimethoxybenzoyl | |
| 2-naphthyl | H | 1 | 2 | 2,3,4-trimethoxybenzoyl | |
| 2-naphthyl | H | 1 | 2 | 3,4,5-trimethoxybenzoyl | |
| 2-naphthyl | H | 1 | 2 | 3-fluorobenzoyl | |
| 15 | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | 4-fluorobenzoyl |
| 2-naphthyl | H | 1 | 2 | 3-chlorobenzoyl | |
| 2-naphthyl | H | 1 | 2 | 4-chlorobenzoyl | |
| 2-naphthyl | H | 1 | 2 | 1,3-benzodioxol-5-ylcarbonyl | |
| 2-naphthyl | H | 1 | 2 | 3-pyridylcarbonyl | |
| 20 | 2-naphthyl | H | 1 | 3 | phenyl |
| 2-naphthyl | H | 1 | 3 | benzhydryl | |
| 2-naphthyl | H | 1 | 3 | 4-methoxybenzyl | |
| 2-naphthyl | H | 1 | 3 | (E)-3-phenyl-2-propenyl | |
| 2-naphthyl | H | 1 | 4 | phenyl | |
| 25 | 2-naphthyl | H | 1 | 4 | benzhydryl |
| 2-naphthyl | H | 1 | 4 | 4-methoxybenzyl | |
| 2-naphthyl | H | 1 | 4 | (E)-3-phenyl-2-propenyl | |
| 2-naphthyl | H | 1 | 5 | phenyl | |
| 2-naphthyl | H | 1 | 5 | benzhydryl | |

| | | | | | |
|----|--------------------------|----|---|---|-------------------------|
| | 2-naphthyl | H | 1 | 5 | 4-methoxybenzyl |
| | 2-naphthyl | H | 1 | 5 | (E)-3-phenyl-2-propenyl |
| | 2-naphthyl | H | 1 | 6 | phenyl |
| | 2-naphthyl | H | 1 | 6 | benzhydryl |
| 5 | 2-naphthyl | H | 1 | 6 | 4-methoxybenzyl |
| | 2-naphthyl | H | 1 | 6 | (E)-3-phenyl-2-propenyl |
| | 2-naphthyl | H | 2 | 2 | phenyl |
| | 2-naphthyl | H | 2 | 2 | benzhydryl |
| | 2-naphthyl | H | 2 | 2 | 4-methoxybenzyl |
| 10 | 2-naphthyl | H | 2 | 2 | (E)-3-phenyl-2-propenyl |
| | 2-naphthyl | H | 4 | 2 | phenyl |
| | 2-naphthyl | H | 4 | 2 | benzhydryl |
| | 2-naphthyl | H | 4 | 2 | 4-methoxybenzyl |
| | 2-naphthyl | H | 4 | 2 | (E)-3-phenyl-2-propenyl |
| 15 | 2-naphthyl | OH | 1 | 2 | phenyl |
| | 2-naphthyl | OH | 1 | 2 | benzhydryl |
| | 2-naphthyl | OH | 1 | 2 | 4-methoxybenzyl |
| | 2-naphthyl | OH | 1 | 2 | (E)-3-phenyl-2-propenyl |
| | 1-naphthyl | H | 1 | 2 | phenyl |
| 20 | 1-naphthyl | H | 1 | 2 | benzhydryl |
| | 1-naphthyl | H | 1 | 2 | 4-methoxybenzyl |
| | 1-naphthyl | H | 1 | 2 | (E)-3-phenyl-2-propenyl |
| | 2,3-dihydro-1H-5-indenyl | H | 1 | 2 | phenyl |
| | 2,3-dihydro-1H-5-indenyl | H | 1 | 2 | benzhydryl |
| 25 | 2,3-dihydro-1H-5-indenyl | H | 1 | 2 | 4-methoxybenzyl |
| | 2,3-dihydro-1H-5-indenyl | H | 1 | 2 | (E)-3-phenyl-2-propenyl |
| | phenyl | H | 1 | 2 | benzhydryl |
| | phenyl | H | 1 | 2 | 4-methoxybenzyl |
| | phenyl | H | 1 | 2 | (E)-3-phenyl-2-propenyl |

| | | | | | |
|----|------------------------|----|---|---|------------------------------|
| | phenyl | OH | 1 | 2 | benzhydryl |
| | phenyl | OH | 1 | 2 | di(4-fluorophenyl)methyl |
| | phenyl | OH | 1 | 2 | 1,3-benzodioxol-5-ylcarbonyl |
| | 4-methoxyphenyl | H | 1 | 2 | phenyl |
| 5 | 4-methoxyphenyl | H | 1 | 2 | benzhydryl |
| | 4-methoxyphenyl | H | 1 | 2 | 4-methoxybenzyl |
| | 4-methoxyphenyl | H | 1 | 2 | (E)-3-phenyl-2-propenyl |
| | 3,4-dimethoxyphenyl | H | 1 | 2 | phenyl |
| | 3,4-dimethoxyphenyl | H | 1 | 2 | benzhydryl |
| 10 | 3,4-dimethoxyphenyl | H | 1 | 2 | 4-methoxybenzyl |
| | 3,4-dimethoxyphenyl | H | 1 | 2 | (E)-3-phenyl-2-propenyl |
| | 3,4,5-trimethoxyphenyl | H | 1 | 2 | phenyl |
| | 3,4,5-trimethoxyphenyl | H | 1 | 2 | benzhydryl |
| | 3,4,5-trimethoxyphenyl | H | 1 | 2 | 4-methoxybenzyl |
| 15 | 3,4,5-trimethoxyphenyl | H | 1 | 2 | (E)-3-phenyl-2-propenyl |
| | 3,4,5-trimethoxyphenyl | OH | 1 | 2 | benzhydryl |
| | 4-phenoxyphenyl | H | 1 | 2 | phenyl |
| | 4-phenoxyphenyl | H | 1 | 2 | benzhydryl |
| | 4-phenoxyphenyl | H | 1 | 2 | 4-methoxybenzyl |
| 20 | 4-phenoxyphenyl | H | 1 | 2 | (E)-3-phenyl-2-propenoyl |
| | 2,4-dichlorophenyl | H | 1 | 2 | phenyl |
| | 2,4-dichlorophenyl | H | 1 | 2 | benzhydryl |
| | 2,4-dichlorophenyl | H | 1 | 2 | 4-methoxybenzyl |
| | 2,4-dichlorophenyl | H | 1 | 2 | (E)-3-phenyl-2-propenyl |
| 25 | 2,4-difluorophenyl | H | 1 | 2 | phenyl |
| | 2,4-difluorophenyl | H | 1 | 2 | benzhydryl |
| | 2,4-difluorophenyl | H | 1 | 2 | 4-methoxybenzyl |
| | 2,4-difluorophenyl | H | 1 | 2 | (E)-3-phenyl-2-propenyl |
| | 3-biphenyl | H | 1 | 2 | phenyl |

| | | | | |
|------------------------------|----|---|---|--------------------------|
| 3-biphenyl | H | 1 | 2 | benzhydryl |
| 3-biphenyl | H | 1 | 2 | 4-methoxybenzyl |
| 3-biphenyl | H | 1 | 2 | (E)-3-phenyl-2-propenyl |
| 4-(3-pyridyl)phenyl | H | 1 | 2 | phenyl |
| 5 4-(3-pyridyl)phenyl | H | 1 | 2 | benzhydryl |
| 4-(3-pyridyl)phenyl | H | 1 | 2 | 4-methoxybenzyl |
| 4-(3-pyridyl)phenyl | H | 1 | 2 | (E)-3-phenyl-2-propenyl |
| 4-(5-pyrimidinyl)phenyl | H | 1 | 2 | phenyl |
| 4-(5-pyrimidinyl)phenyl | H | 1 | 2 | benzhydryl |
| 10 4-(5-pyrimidinyl)phenyl | H | 1 | 2 | 4-methoxybenzyl |
| 4-(5-pyrimidinyl)phenyl | H | 1 | 2 | (E)-3-phenyl-2-propenyl |
| 4-(2-thienyl)phenyl | H | 1 | 2 | phenyl |
| 4-(2-thienyl)phenyl | H | 1 | 2 | benzhydryl |
| 4-(2-thienyl)phenyl | H | 1 | 2 | 4-methoxybenzyl |
| 15 4-(2-thienyl)phenyl | H | 1 | 2 | (E)-3-phenyl-2-propenoyl |
| 3-pyridyl | H | 1 | 2 | benzhydryl |
| 3-pyridyl | OH | 1 | 2 | benzhydryl |
| 1-phenyl-1H-2-imidazolyl | H | 1 | 2 | phenyl |
| 1-phenyl-1H-2-imidazolyl | H | 1 | 2 | benzhydryl |
| 20 1-phenyl-1H-2-imidazolyl | H | 1 | 2 | 4-methoxybenzyl |
| 1-phenyl-1H-2-imidazolyl | H | 1 | 2 | (E)-3-phenyl-2-propenyl |
| 2-phenyl-1,3-thiazol-4-yl | H | 1 | 2 | phenyl |
| 2-phenyl-1,3-thiazol-4-yl | H | 1 | 2 | benzhydryl |
| 2-phenyl-1,3-thiazol-4-yl | H | 1 | 2 | 4-methoxybenzyl |
| 25 2-phenyl-1,3-thiazol-4-yl | H | 1 | 2 | (E)-3-phenyl-2-propenoyl |

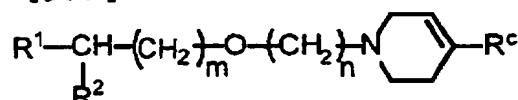
【表4】



| | R ¹ | R ² | m | n | R ^a | R ^b |
|----|-----------------------|----------------|---|---|----------------|---|
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | H | phenyl |
| 5 | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | H | 4-methoxyphenyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | H | 5-methylbenzo[d]isoxazol-3-yl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | H | 5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-yl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | H | 3-(trifluoromethyl)phenyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | H | 4-methoxybenzyl |
| 10 | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | H | 1,3-benzothiazol-2-yl- (methyl)amino |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | H | (E)-3-phenyl-2-propenyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | OH | 3-(trifluoromethyl)phenyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | H | phenyl |
| 15 | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | H | 5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-yl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | H | 4-methoxybenzyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | H | (E)-3-phenyl-2-propenyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | OH | 3-(trifluoromethyl)phenyl |
| | benzo[b]furan-5-yl | H | 1 | 2 | H | phenyl |
| 20 | benzo[b]furan-5-yl | H | 1 | 2 | H | 5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-yl |
| | benzo[b]furan-5-yl | H | 1 | 2 | H | 4-methoxybenzyl |
| | benzo[b]furan-5-yl | H | 1 | 2 | H | (E)-3-phenyl-2-propenyl |
| | benzo[b]furan-5-yl | H | 1 | 2 | OH | 3-(trifluoromethyl)phenyl |
| | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | H | phenyl |
| 25 | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | H | 5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-yl |
| | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | H | 4-methoxybenzyl |
| | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | H | (E)-3-phenyl-2-propenyl |
| | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | OH | 3-(trifluoromethyl)phenyl |
| | phenyl | H | 1 | 2 | H | phenyl |

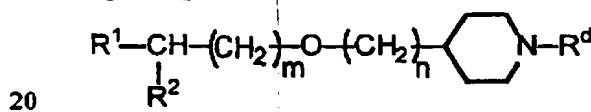
| | | | | | |
|----------|----|---|---|----|-------------------------------|
| phenyl | H | 1 | 2 | H | 5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-yl |
| phenyl | H | 1 | 2 | H | 4-methoxybenzyl |
| phenyl | H | 1 | 2 | H | (E)-3-phenyl-2-propenyl |
| phenyl | H | 1 | 2 | OH | 3-(trifluoromethyl)phenyl |
| 5 phenyl | OH | 1 | 2 | H | 5-fluorobenzo[d]isoxazol-3-yl |

【表5】



| | R ¹ | R ² | m | n | R ^c |
|----|-----------------------|----------------|---|---|---------------------------|
| 10 | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | phenyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | 3-(trifluoromethyl)phenyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | 3-(trifluoromethyl)phenyl |
| 15 | benzo[b]furan-5-yl | H | 1 | 2 | 3-(trifluoromethyl)phenyl |
| | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | 3-(trifluoromethyl)phenyl |
| | phenyl | H | 1 | 2 | 3-(trifluoromethyl)phenyl |

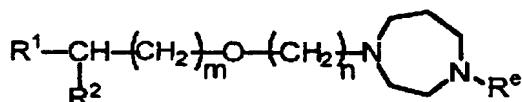
【表6】



| | R ¹ | R ² | m | n | R ^d |
|----|-----------------------|----------------|---|---|-----------------|
| 25 | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | H |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | phenyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | 4-methoxyphenyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | benzhydryl |

| | | | | | |
|-----------------------|-----------------------|----|---|-------------------------|---------------------|
| benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | 3-methoxybenzyl | |
| benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | 4-methoxybenzyl | |
| benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | (E)-3-phenyl-2-propenyl | |
| benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | 4-methoxybenzoyl | |
| 5 | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | tert-butoxycarbonyl |
| benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | phenyl | |
| benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | 4-methoxybenzyl | |
| benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | (E)-3-phenyl-2-propenyl | |
| benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | 4-methoxybenzoyl | |
| 10 | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | tert-butoxycarbonyl |
| benzo[b]furan-5-yl | H | 1 | 2 | 4-methoxybenzyl | |
| 2-naphthyl | H | 1 | 2 | 4-methoxybenzyl | |
| phenyl | H | 1 | 2 | 4-methoxybenzyl | |

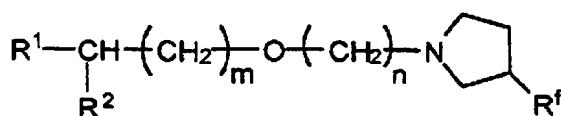
15 【表 7】



| | R ¹ | R ² | m | n | R ^e |
|----|-----------------------|----------------|---|---|-------------------------|
| 20 | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | phenyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | benzhydryl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | 4-methoxybenzyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | (E)-3-phenyl-2-propenyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | benzhydryl |
| 25 | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | (E)-3-phenyl-2-propenyl |
| | benzo[b]furan-5-yl | H | 1 | 2 | benzhydryl |
| | benzo[b]furan-5-yl | H | 1 | 2 | (E)-3-phenyl-2-propenyl |
| | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | phenyl |

| | | | | |
|------------|----|---|---|-------------------------|
| 2-naphthyl | H | 1 | 2 | benzhydryl |
| 2-naphthyl | H | 1 | 2 | 4-methoxybenzyl |
| 2-naphthyl | H | 1 | 2 | (E)-3-phenyl-2-propenyl |
| phenyl | H | 1 | 2 | benzhydryl |
| 5 phenyl | H | 1 | 2 | (E)-3-phenyl-2-propenyl |
| phenyl | OH | 1 | 2 | 5-isoquinolylsulfonyl |

【表8】

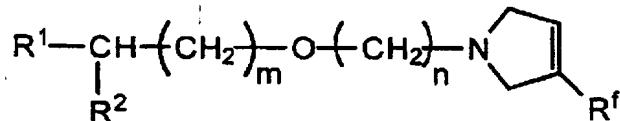


10

| | R^1 | R^2 | m | n | R^f |
|----|-----------------------|-------|-----|-----|-----------------|
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | phenyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | 3-methoxyphenyl |
| 15 | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | 3-methoxyphenyl |
| | benzo[b]furan-5-yl | H | 1 | 2 | 3-methoxyphenyl |
| | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | 3-methoxyphenyl |
| | phenyl | H | 1 | 2 | 3-methoxyphenyl |

20

【表9】

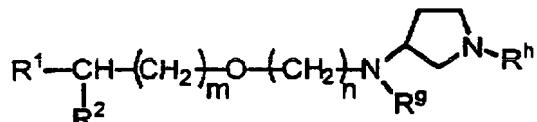


| | R^1 | R^2 | m | n | R^f |
|----|-----------------------|-------|-----|-----|-----------------|
| 25 | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | phenyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | 3-methoxyphenyl |

| | | | | |
|-----------------------|----|---|---|-----------------|
| benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | 3-methoxyphenyl |
| benzo[b]furan-5-yl | H | 1 | 2 | 3-methoxyphenyl |
| 2-naphthyl | H | 1 | 2 | 3-methoxyphenyl |
| phenyl | H | 1 | 2 | 3-methoxyphenyl |

5

【表10】



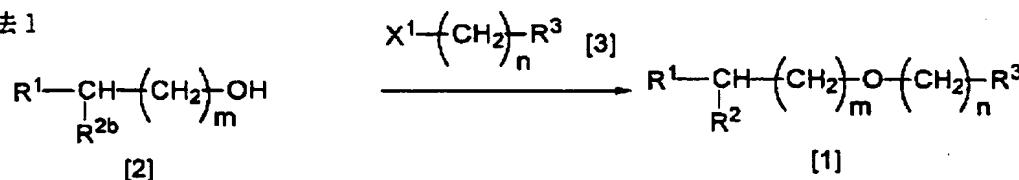
| | R ¹ | R ² | m | n | R ⁸ | R ⁹ |
|----|-----------------------|----------------|---|---|----------------|-------------------------|
| 10 | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | Et | phenyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | Et | benzhydryl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | Et | benzyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | Et | 4-methoxybenzyl |
| 15 | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | Et | (E)-3-phenyl-2-propenyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | Me | benzhydryl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | H | 1 | 2 | Pr | benzhydryl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | Et | phenyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | Et | benzhydryl |
| 20 | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | Et | benzyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | Et | 4-methoxybenzyl |
| | benzo[b]thiophen-5-yl | OH | 1 | 2 | Et | (E)-3-phenyl-2-propenyl |
| | benzo[b]furan-5-yl | H | 1 | 2 | Et | benzhydryl |
| | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | Et | phenyl |
| 25 | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | Et | benzhydryl |
| | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | Et | benzyl |
| | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | Et | 4-methoxybenzyl |
| | 2-naphthyl | H | 1 | 2 | Et | (E)-3-phenyl-2-propenyl |

| | | | | | |
|----------|---|---|---|----|-------------------------|
| phenyl | H | 1 | 2 | Et | phenyl |
| phenyl | H | 1 | 2 | Et | benzhydryl |
| phenyl | H | 1 | 2 | Et | benzyl |
| phenyl | H | 1 | 2 | Et | 4-methoxybenzyl |
| 5 phenyl | H | 1 | 2 | Et | (E)-3-phenyl-2-propenyl |

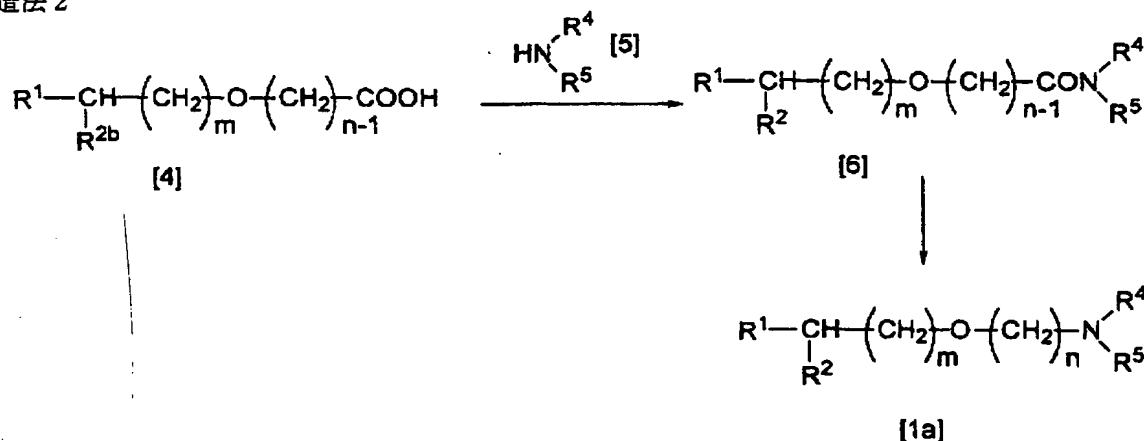
次に、一般式[1]のアルキルエーテル誘導体またはその塩の製造法について説明する。

一般式[1]のアルキルエーテル誘導体またはその塩は、自体公知の方法またはそれらを適宜組み合わせることによって、例えば、以下に示す製造法によって製造できる。

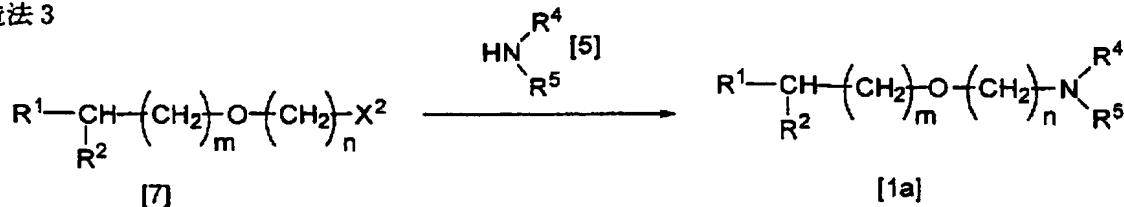
製造法 1



製造法 2



製造法 3



「式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、mおよびnは、前記したと同様の意味を有し；R^{2b}は、水素原子または保護されたヒドロキシル基を；X¹およびX

2 は、脱離基を、それぞれ示す。」

脱離基としては、例えば、ハロゲン原子、低級アルキルスルホニルオキシ基およびアリールスルホニルオキシ基などが挙げられる。

一般式[1 a]の化合物の塩としては、一般式[1]の化合物の塩で述べたと同様な5 塩が挙げられる。

次いで、各工程について説明する

製造法 1

塩基の存在下、一般式[2]の化合物を一般式[3]の化合物と反応させ、さらに、所望により、ヒドロキシ保護基を脱離することによって、一般式[1]の化合物を製10 造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、テトラヘドロン・レターズ(Tetrahedron Letters)第38巻、第3251-3254頁(1975年)および新実験化学講座、第14巻、[I]、日本化学会編、第567-611頁(1977年、丸善)に記載の方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

15 塩基としては、例えば、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムおよびtert-ブトキシカリウムなどが挙げられる。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、塩化メチレンおよびクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフランおよびジオキサンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；並びに水などが挙げられ、これらの溶媒は、混合して使用してもよい。

この反応は、触媒の存在下または非存在下で行うことができる。

使用される触媒としては、通常知られている4級アンモニウム塩の相間移動触媒25 が用いられるが、好ましくは、硫酸水素テトラ-n-ブチルアンモニウムおよび臭化テトラ-n-ブチルアンモニウムなどが挙げられる。

この反応において、一般式[3]の化合物および塩基の使用量は、一般式[2]の化合物に対して、それぞれ、等モル以上用いればよく、好ましくは、1~20倍モルである。触媒の量は、0.01-0.30倍モルである。

この反応は通常、-50~200°C、好ましくは、0~150°Cで、10分~20時間実施すればよい。

反応後、必要に応じて、ヒドロキシ保護基を自体公知の方法で脱離すればよい。

製造法 2

5 (1)一般式[4]の化合物またはその反応性誘導体に、一般式[5]の化合物を反応させることにより、一般式[6]の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、実験化学講座、第22巻、日本化学会編、第137~173頁(1992年、丸善)に記載の方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

10 反応性誘導体としては、例えば、酸ハロゲン化物、酸無水物、活性化アミドおよび活性化エステルなどが挙げられる。

一般式[4]の化合物を遊離酸の形で使用する場合は、縮合剤の存在下に反応を行うのが好ましい。

15 縮合剤としては、例えば、N,N-ジシクロヘキシカルボジイミドなどのN,N-ジアルキルカルボジイミド類；塩化チオニルなどのハロゲン化剤；クロロギ酸エチルエステルなどのハロゲン化アルキルエステル類；カルボニルジイミダゾールなどの活性化アミド化剤；並びにジフェニルリン酸アジドなどのアジド化剤などが挙げられる。

20 縮合剤の使用量は、一般式[4]の化合物に対して、等モル以上用いればよく、好ましくは、1~5倍モルである。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、水；塩化メチレンおよびクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフランおよびジオキサンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；酢酸エチルなどのエステル類；アセトンおよびメチルエチルケトンなどのケトン類；アセトニトリルなどのニトリル類；並びにピリジンなどのヘテロ芳香族類などが挙げられ、これらの溶媒は、混合して使用してもよい。

この反応は、塩基の存在下に行うことができる。

塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン(DBU)、ピリジン、*tert*-ブトキシカリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムおよび水素化ナトリウムなどの有機塩基または無機塩基が挙げられる。

5 塩基の使用量は、一般式[4]の化合物に対して、等モル以上用いればよく、好ましくは、1~10倍モルである。

一般式[5]の化合物の使用量は、一般式[4]の化合物に対して、等モル以上、好ましくは、1~20倍モルである。

この反応は通常、-50~200°C、好ましくは、-30~100°Cで、10分~20時間実施10 すればよい。

得られた一般式[6]の化合物は、単離せずにそのまま次の反応に用いてよい。

(2)一般式[6]の化合物を、通常の還元反応に付すことにより、一般式[1a]の化合物を製造することができる。

この還元反応は、自体公知の方法、例えば、新実験化学講座、第15巻、[II]、日本化学会編、第29-244頁(1977年、丸善)に記載されている方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、塩化メチレンおよびクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフランおよびジオキサンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；並びにメタノール、エタノールおよびイソプロパノールなどのアルコール類などが挙げられ、これらの溶媒は、混合して使用してもよい。

還元剤としては、例えば、水素化アルミニウムリチウムなどの水素化アルミニウム類；並びにジボランおよび水素化ホウ素ナトリウムなどの水素化ホウ素類が挙げられる。

還元剤として水素化ホウ素ナトリウムを使用する場合は、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体などのルイス酸の存在下に反応を行うのが好ましい。

還元剤の使用量は、一般式[6]の化合物に対して、0.5倍モル以上用いればよく、好ましくは、1~10倍モルである。

ルイス酸の使用量は、還元剤に対して、等モル以上用いればよく、好ましくは、1~20倍モルである。

この反応は、通常-50~200°C、好ましくは、0~110°Cで、10分~20時間実施すればよい。

5 製造法3

塩基の存在下または不存在下、一般式[7]の化合物に、一般式[5]の化合物を反応させることにより、一般式[1a]の化合物を製造することができる。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、塩化メチレンおよびクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフランおよびジオキサンなどのエーテル類；メタノールおよびエタノールなどのアルコール類；アセトニトリルなどのニトリル類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；並びにジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられ、これらの溶媒は、混合して使用してもよい。

必要に応じて用いられる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン(DBU)、ピリジン、tert-ブトキシカリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムおよび水素化ナトリウムなどの有機塩基または無機塩基が挙げられる。

塩基の使用量は、一般式[7]の化合物に対して、等モル以上、好ましくは、1~20倍モルである。

また、この反応は、触媒の存在下に行うこともできる。

触媒としては、例えば、ヨウ化カリウムおよびヨウ化ナトリウムなどが挙げられる。

触媒の使用量は、一般式[7]の化合物に対して、0.01~10倍モル用いればよく、好ましくは、0.1~1倍モルである。

一般式[5]の化合物の使用量は、一般式[7]の化合物に対して、等モル以上用いればよく、好ましくは、1~20倍モルである。

この反応は、通常、0~200°C、好ましくは、20~150°Cで、10分~20時間実施すればよい。

また、上記の各製造法において用いられる反応試薬または塩基は、それらの性質に応じ、それらを溶媒として用いることができる。

上で述べた製造法において、一般式[2]～[7]の化合物は、塩として用いることもでき、それらの塩としては、一般式[1]の化合物の塩と同様の塩が挙げられる。

5 また、一般式[2]～[7]の化合物において、異性体(例えば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など)が存在する場合、これらすべての異性体を使用することができ、また水和物、溶媒和物およびすべての結晶形を使用することができる。

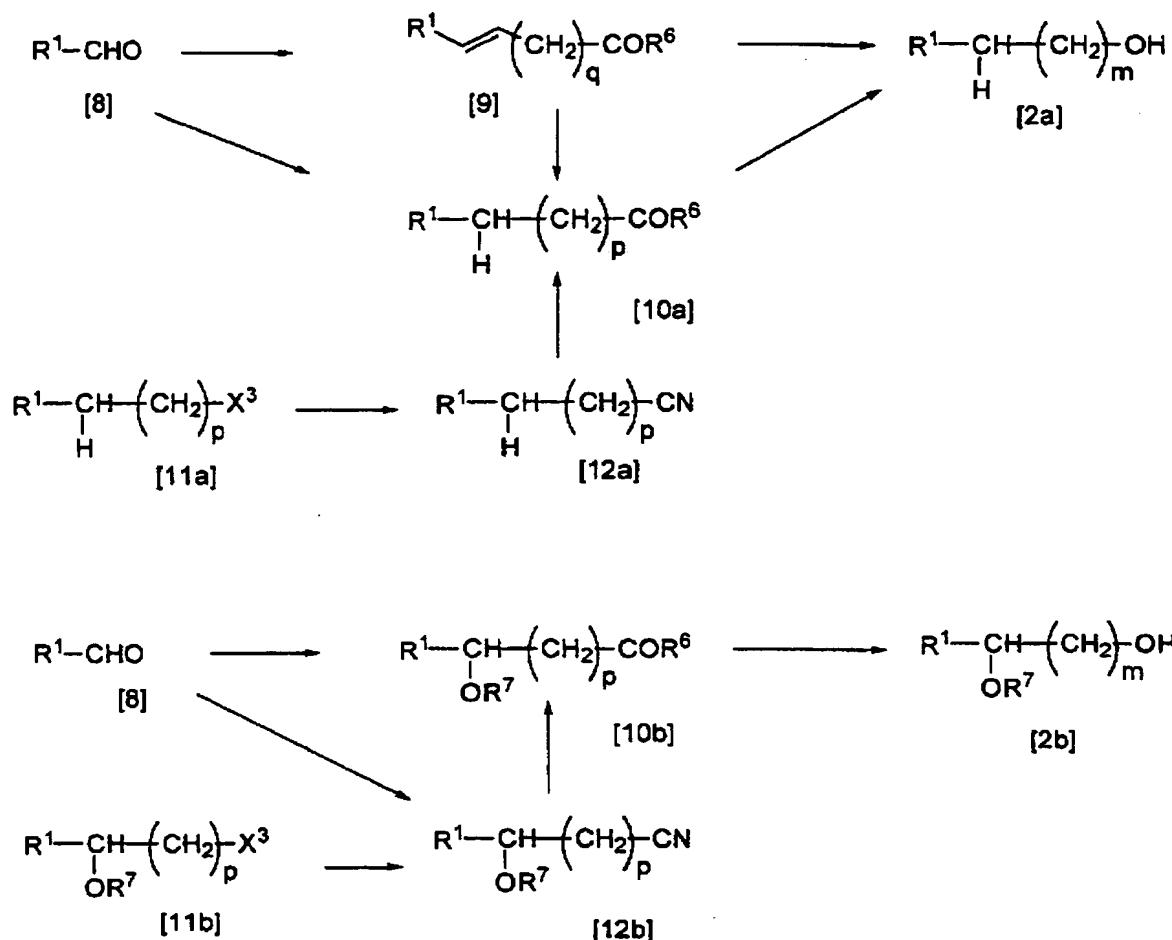
一般式[1]、[1a]および[2]～[7]の化合物において、ヒドロキシル基、アミノ基またはカルボキシル基を有する化合物は、予めこれらのヒドロキシル基、アミノ基またはカルボキシル基を通常の保護基で保護しておき、反応後、必要に応じて自体公知の方法でこれらの保護基を脱離することができる。

10 また、一般式[1]および[1a]のアルキルエーテル誘導体またはその塩を、例えば、酸化反応、還元反応、アルキル化反応、ハロゲン化反応、スルホニル化反応、置換反応、脱水反応および加水分解反応など自体公知の方法を適宜組み合わせることによって、他の一般式[1]のアルキルエーテル誘導体またはその塩に誘導することができる。

15 このようにして得られた一般式[1]のアルキルエーテル誘導体またはその塩は、抽出、晶出、蒸留およびカラムクロマトグラフィーなどの通常の方法によって単離精製することができる。

20 次ぎに、本発明化合物を製造するための原料である一般式[2]、[4]、[7]の化合物の製造法について説明する。

一般式[2]の化合物は、自体公知の方法またはそれらを適宜組み合わせることによって、例えば、以下に示す製造法によって製造できる。



「式中、 R^1 および m は、前記したと同様の意味を有し； R^6 は、水素原子、ヒドロキシル基または低級アルコキシ基を； R^7 は、ヒドロキシル保護基を； X^3 は、 X^1 および X^2 と同様の脱離基を； p は、0 および 1 ～ 4 の整数を； q は、0 および 1 ～ 3 の整数を、それぞれ示す。」

(A-1) 一般式[8]の化合物を、通常の炭素鎖延長反応に付すことにより、一般式[9]の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、実験化学講座、第22巻、日本化学会編、第54-68頁(1992年、丸善)に記載の方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

10 具体的には、炭素鎖延長反応としては、例えば、ウイティッヒ(Wittig)反応、ウイティッヒ-ホーナー(Wittig-Horner)反応などが挙げられる。

(A-2) 一般式[9]の化合物を、通常の還元反応に付すことにより、一般式[2a]の化合物を製造することができる。

この還元反応は、自体公知の方法、例えば、新実験化学講座、第15巻、[II]、日

本化学会編、第29-244頁(1977年、丸善)に記載されている方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

(A-3)一般式[9]の化合物を、通常の接触水素添加反応に付すことにより、一般式[10a]の化合物を製造することができる。

5 この水素添加反応は、自体公知の方法、例えば、新実験化学講座、第15巻、[II]、日本化学会編、第333-448頁(1977年、丸善)に記載されている方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

(A-4)別法として、一般式[8]の化合物を、通常の炭素伸長反応に付すことにより、一般式[10a]の化合物を製造することができる。

10 この反応は、自体公知の方法、例えば、実験化学講座、第21巻、日本化学会編、第124-133頁(1992年、丸善)に記載の方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。具体的には、炭素鎖延長反応としては、例えば、ウイティッヒ(Wittig)反応などが挙げられる。

15 (A-5)一般式[11a]の化合物を、通常のシアノ化反応に付すことにより、一般式[12a]の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、新実験化学講座、第14巻、[III]、日本化学会編、第1428-1484頁(1977年、丸善)に記載されている方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

20 (A-6)一般式[12a]の化合物を、通常の加水分解反応、アルコリシスによるエステル化または水素化ジイソブチルアルミニウムなどの金属水素化物による還元に付すことにより、一般式[10a]の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、実験化学講座、第22巻、日本化学会編、第1-83頁(1992年、丸善)および実験化学講座、第21巻、日本化学会編、第72-97頁(1992年、丸善)に記載されている方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

25 (A-7)一般式[10a]の化合物を、通常の還元反応に付すことにより、一般式[2a]の化合物を製造することができる。

この還元反応は、自体公知の方法、例えば、新実験化学講座、第15巻、[II]、日本化学会編、第29-244頁(1977年、丸善)に記載の方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

次に、一般式[2b]の化合物の製造法について説明する。

(A-8) 一般式[8]の化合物を、通常の付加反応に付すことにより、一般式[10b]の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、実験化学講座、第22巻、日本化学会編。

5 第54-68頁(1992年、丸善)に記載の方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。具体的には、付加反応としては、例えば、エノールエステルの付加反応、リフォマトスキー(Reformatsky)反応などが挙げられる。

(A-9) 一般式[8]の化合物を、通常の付加反応に付すことにより、一般式[12b]の化合物を製造することができる。

10 この反応は、自体公知の方法、例えば、新実験化学講座、第14巻、[III]、日本化学会編、第1428-1484頁(1977年、丸善)に記載の方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。付加反応としては、例えば、シアノヒドリン化反応などが挙げられる。

(A-10)別法として一般式[11b]の化合物を、通常のシアノ化反応に付すことにより、一般式[12b]の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、新実験化学講座、第14巻、[III]、日本化学会編、第1428-1484頁(1977年、丸善)に記載の方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

(A-11)一般式[12b]の化合物を、通常の加水分解反応、アルカリシスによるエステル化または水素化ジイソブチルアルミニウムなどの金属水素化物による還元に付すことにより、一般式[10b]の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、実験化学講座、第22巻、日本化学会編、第1-83頁(1992年、丸善)および実験化学講座、第21巻、日本化学会編、第72-97項(1992年、丸善)に記載されている方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

25 (A-12)一般式[10b]の化合物を、通常の還元反応に付すことにより、一般式[2b]の化合物を製造することができる。

この還元反応は、自体公知の方法、例えば、新実験化学講座、第15巻、[II]、日本化学会編、第29-244頁(1977年、丸善)に記載の方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

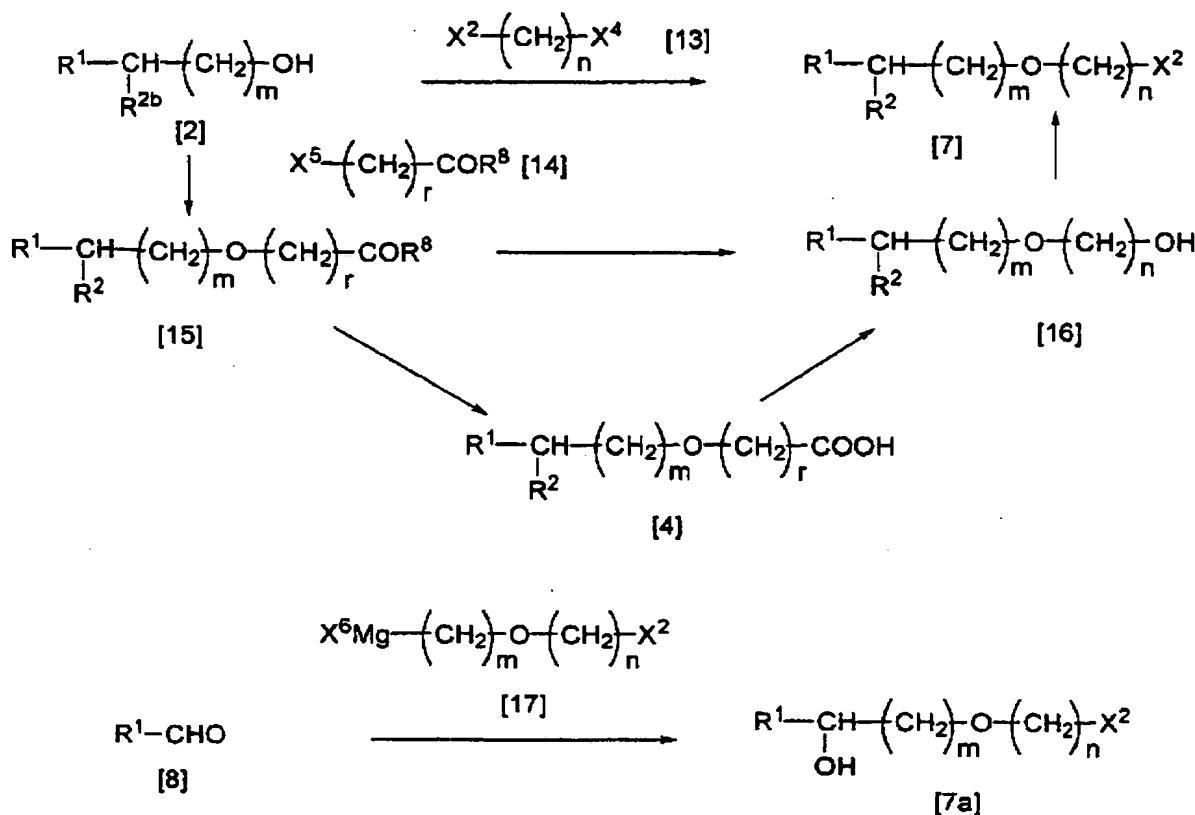
さらに、一般式[10a]の化合物の内、R⁶が水素である化合物を原料として、(A-1)、(A-3)および(A-4)の反応を繰り返すことでより炭素鎖の長い一般式[2a]の化合物を製造することができる。一般式[10b]の化合物の内、R⁶が水素である化合物を原料として、(A-8)、(A-10)および(A-11)の反応を繰り返すことでより炭素鎖の長い一般式[2b]の化合物を製造することができる。

上で述べた製造法において、一般式[8]、[9]、[10a]～[12a]、[10b]～[12b]、[2a]および[2b]の化合物に、異性体(例えば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など)が存在する場合、これらすべての異性体を使用することができ、また水和物、溶媒和物およびすべての結晶形を使用することができる。

得られた一般式[8]、[9]、[10a]～[12a]、[10b]～[12b]、[2a]および[2b]の化合物は、単離せずにそのまま次の反応に用いてよい。

さらに、一般式[8]、[9]、[10a]～[12a]、[10b]～[12b]、[2a]および[2b]の化合物において、ヒドロキシル基、アミノ基またはカルボキシル基を有する化合物は、予めこれらのヒドロキシル基、アミノ基またはカルボキシル基を通常の保護基で保護しておき、反応後、必要に応じて自体公知の方法でこれらの保護基を脱離することができる。

一般式[4]および[7]の化合物は、自体公知の方法またはそれらを適宜組み合わせることによって、例えば、以下に示す製造法によって製造できる。



「式中、 R^1 、 R^2 、 R^{2b} 、 X^2 、 m および n は、前記したと同様の意味を有し； R^8 は、低級アルコキシ基、置換されていてもよいアミノまたは環状アミノ基を； X^4 、 X^5 および X^6 は、ハロゲン原子を； r は、1～5の整数を、それぞれ示す。」

(B-1)一般式[2]の化合物を一般式[13]の化合物と反応させ、さらに、所望により、ヒドロキシ保護基を脱離することにより、一般式[7]の化合物を製造することができる。

この反応は、製造法1と同様の方法で実施すればよい。

(B-2)一般式[2]の化合物に一般式[14]の化合物を、塩基の存在下または不存在下で反応させ、さらに、所望により、ヒドロキシ保護基を脱離することにより、一般式[15]の化合物を製造することができる。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、塩化メチレンおよびクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフランおよびジオキサンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンおよびキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド

類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；酢酸エチルなどのエステル類；アセトニトリルなどのニトリル類；並びに*tert*-ブタノールなどの3級アルコール類などが挙げられ、これらの溶媒は、混合して使用してもよい。

また、必要に応じて用いられる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデク-7-エン(DBU)、ピリジン、*tert*-ブトキシカリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムおよび水素化ナトリウムなどの有機または無機塩基が挙げられる。

一般式[14]の化合物および塩基の使用量は、一般式[2]の化合物に対して、それぞれ、等モル以上、好ましくは、1~20倍モルである。

この反応は、通常、-10~150°C、好ましくは、0~50°Cで、10分~20時間実施すればよい。

(B-3)一般式[15]の化合物を、通常のエステルもしくはアミドの加水分解反応に付すことにより、一般式[4]の化合物を製造することができる。

この反応は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ・グループ・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、[セオドラ・ダブリュー・グリーン(Theodra W.Green)(1981年)、ジョン・ウィリー・アンド・サンズ・インコーポレーテッド(John Wiley & Sons. Inc.)]に記載されている方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

(B-4)一般式[4]の化合物または一般式[15]の化合物を、通常の還元反応に付すことにより、一般式[16]の化合物を製造することができる。

この還元反応は、自体公知の方法、例えば、新実験化学講座、第15巻、第26-244頁(1977年、丸善)に記載されている方法またはそれに準じた方法で実施すればよい。

(B-5)一般式[16]の化合物に、ハロゲン化剤またはスルホニル化剤を、塩基の存在下または不存在下で反応させることにより、一般式[7]の化合物を製造することができる。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、塩化メチレンおよびクロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフランおよびジオキサンなどのエーテル類；ベンゼン、トルエンおよ

ビキシレンなどの芳香族炭化水素類；ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類；N,N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類；酢酸エチルなどのエステル類；並びにアセトニトリルなどのニトリル類などが挙げられ、これらの溶媒は、混合して使用してもよい。

5 また、必要に応じて用いられる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(DBU)、ピリジン、tert-ブトキシカリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムおよび水素化ナトリウムなどの有機または無機塩基が挙げられる。

10 ハロゲン化剤としては、例えば、オキシ塩化リン、オキシ臭化リン、三塩化リン、五塩化リンおよび塩化チオニルなどが挙げられる。

スルホニル化剤としては、例えば、メタンスルホニルクロリドおよびp-トルエンスルホニルクロリドなどが挙げられる。

ハロゲン化剤またはスルホニル化剤および塩基の使用量は、一般式[16]の化合物に対して、それぞれ、等モル以上用いればよく、好ましくは、1~2倍モルである。

15 この反応は、通常、-50~200°C、好ましくは、0~50°Cで、10分~30時間実施すればよい。

(B-6)一般式[8]の化合物に一般式[17]の化合物を反応させることにより、一般式[7a]の化合物を製造することができる。

この反応で使用される溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランおよびジオキサンなどのエーテル類；並びにベンゼンおよびトルエンなどの芳香族炭化水素類などが挙げられ、これらの溶媒は、混合して使用しもよい。

一般式[17]の化合物の使用量は、一般式[8]の化合物に対して、0.8~100倍モル用いればよく、好ましくは、0.8~10倍モルである。

25 この反応は通常、-78~100°C、好ましくは、-78~50°Cで、5分間~24時間実施すればよい。

一般式[17]の化合物は、自体公知の方法、例えば、ブレティン・ド・ラ・ソシエテ・シミク・ド・フランセ (Bull.Soc.Chim.Fr.) 、1967(5)、第1533~1540頁に記載されている方法で製造することができる。

一般式[2]、[4]、[7]、[7a]、[8]、[15] および[16]の化合物において、ヒドロキシル基、アミノ基またはカルボキシル基を有する化合物は、予めこれらのヒドロキシル基、アミノ基またはカルボキシル基を通常の保護基で保護しておき、反応後、必要に応じて自体公知の方法でこれらの保護基を脱離することができる。

5 上に述べた製造法における、一般式[2]、[4]、[7]、[7a]、[8]、[15] および[16]の化合物において、異性体(例えば、光学異性体、幾何異性体および互変異性体など)が存在する場合、これらすべての異性体を使用することができ、また水和物、溶媒和物およびすべての結晶形を使用することができる。

10 また、一般式[2]、[4]、[7]、[7a]、[8]、[15] および[16]の化合物は、単離せずにそのまま次の反応に用いてよい。

15 本発明化合物は、賦形剤、結合剤、崩壊剤、崩壊抑制剤、固結・付着防止剤、滑沢剤、吸収・吸着担体、溶剤、增量剤、等張化剤、溶解補助剤、乳化剤、懸濁化剤、増粘剤、被覆剤、吸収促進剤、ゲル化・凝固促進剤、光安定化剤、保存剤、防湿剤、乳化・懸濁・分散安定化剤、着色防止剤、脱酸素・酸化防止剤、矯味・
20 矯臭剤、着色剤、起泡剤、消泡剤、無痛化剤、帯電防止剤、緩衝・pH調節剤などの各種医薬品添加物を配合して、経口剤(錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、細粒剤、丸剤、懸濁剤、乳剤、液剤、シロップ剤など)、注射剤、坐剤、外用剤(軟膏剤、貼付剤など)、エアゾール剤などの医薬品製剤とすることができます。

上記各種薬剤は、通常の方法により製剤化される。

25 錠剤、散剤、顆粒剤などの経口用固形製剤は、例えば、乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、無水第二リン酸カルシウム、部分アルファ化デンプン、コーンスタークおよびアルギン酸などの賦形剤；单シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、エチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、アラビアゴム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、水およびエタノールなどの結合剤；乾燥デンプン、アルギン酸、かんてん末、デンプン、架橋ポリビニルピロリドン、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウムおよびデンプ

ングリコール酸ナトリウムなどの崩壊剤；ステアリルアルコール、ステアリン酸、カカオバターおよび水素添加油などの崩壊抑制剤；ケイ酸アルミニウム、リン酸水素カルシウム、酸化マグネシウム、タルクおよび無水ケイ酸などの固結防止・付着防止剤；カルナバロウ、軽質無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸マグネシウム、硬化油、硬化植物油誘導体、胡麻油、サラシミツロウ、酸化チタン、乾燥水酸化アルミニウムゲル、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、リン酸水素カルシウム、ラウリル硫酸ナトリウムおよびポリエチレングリコールなどの滑沢剤；第4級アンモニウム塩、ラウリル硫酸ナトリウム、尿素および酵素などの吸収促進剤；デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、無水ケイ酸、含水二酸化ケイ素、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムおよびコロイド状ケイ酸などの吸収・吸着担体などの固形製剤化用医薬用添加物を用い、常法に従い調製すればよい。さらに錠剤は、必要に応じ、通常の剤皮を施した錠剤、例えば、糖衣錠、ゼラチン被包錠、胃溶性被覆錠、腸溶性被覆錠および水溶性フィルムコーティング錠とすることができます。

カプセル剤は、上記で例示した各種の医薬品添加物と混合し、硬質ゼラチンカプセルおよび軟質カプセルなどに充填して調製される。

また、溶剤、增量剤、等張化剤、溶解補助剤、乳化剤、懸濁化剤、増粘剤などの上記した各種の液体製剤化用添加物を用い、常法に従い調製して、水性または油性の懸濁液、溶液、シロップおよびエリキシル剤とすることもできる。

坐剤は、例えば、ポリエチレングリコール、カカオ脂、ラノリン、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライドおよびウイテップゾールなどに適当な吸収促進剤を添加し調製すればよい。

注射剤は、例えば、水、エチルアルコール、マクロゴール、プロピレングリコール、クエン酸、酢酸、リン酸、乳酸、乳酸ナトリウム、硫酸および水酸化ナトリウムなどの希釈剤；クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウムおよびリン酸ナトリウムなどのpH調整剤および緩衝剤；ピロ亜硫酸ナトリウム、エチレンジアミン四酢酸、チオグリコール酸およびチオ乳酸などの安定化剤；食塩、ブドウ糖、マンニトールおよびグリセリンなどの等張化剤；カルボキシメチルセルロースナトリウム、プロピレングリコール、安息香酸ナトリウム、安息香酸ベンジル、ウレタン、

エタノールアミンおよびグリセリンなどの溶解補助剤；グルコン酸カルシウム、クロロブタノール、ブドウ糖およびベンジルアルコールなどの無痛化剤；並びに局所麻酔剤などの液体製剤化用の医薬品添加物を用い、常法に従い調製すればよい。

5 ペースト、クリームおよびゲル形態の軟膏剤は、例えば、白色ワセリン、ポリエチレン、パラフィン、グリセリン、セルロース誘導体、ポリエレングリコール、シリコンおよびベントナイトなどの基剤；パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチルおよびパラオキシ安息香酸プロピルなどの保存剤；安定剤；潤滑剤などの医薬品添加物を用い、常法により混合、製剤化すればよい。

10 貼付剤を製造する場合には、通常の支持体に上記軟膏、クリーム、ゲルまたはペーストなどを常法により塗布すればよい。支持体としては、綿、スフおよび化学繊維からなる織布または不織布；軟質塩化ビニル、ポリエチレンおよびポリウレタンなどのフィルムまたは発泡体シートが使用できる。

15 上記製剤の投与方法は、特に限定されないが、製剤の形態、患者の年齢、性別その他の条件、患者の症状の程度に応じて適宜決定される。

本発明製剤の有効成分の投与量は、用法、患者の年齢、性別、疾患の形態、その他の条件などに応じて適宜選択されるが、通常成人に対して1日0.1～500mgを1回から数回に分割して投与すればよい。

次に、本発明の代表的化合物の薬理作用について述べる。

20 [カルシウム拮抗作用]

薬理試験：シナプトゾームカルシウム流入抑制作用

シナプトゾームカルシウム流入抑制作用の測定を、ザ・ジャーナル・オブ・フィジオロジー(J.Physiol.)、第387巻、第415-423頁(1987年)に記載のD.A.Nachshenらの方法に準じて行った。

25 雄性ウイスターラットを断頭し、大脳皮質を取り出す。以下の操作は、氷冷下で行った。テフロンーガラスホモジナイザーで0.32Mショ糖液(5mM HEPES pH7.4、0.1mM EDTAを含む)で16ストロークホモジナイズする。ホモジネートを1000×gで20分間遠心分離し、得られた上清を12000×gで20分間遠心分離する。沈査を8.5% Percoll(ファルマシア社)を含む0.32Mショ糖液で脳重量1g当たり3mlとなるように

再懸濁する。10%Percollと16%Percollを重層し、その上に再懸濁液をのせる。1800×gで20分間遠心分離する。10%Percollと16%Percollの界面のシナプトゾーム層を採取する。10倍量のNaCl緩衝液(145nM NaCl、5mM KCl、3mM MgCl₂、10mM glucose、0.001mM DTPA、10mM HEPES pH7.4)で希釈し、15000×gで20分間遠心分離する。得られた沈査をローリー法でタンパク定量し、800μg/mlとなるようにNaCl緩衝液を加える。0.2mM Ca²⁺を含むNaCl緩衝液と1:1で混和し、この中にFura2-AMを最終濃度3μMとなるように加え、30℃で30分間加温振盪する。ついで、室温で未取り込みのFura2-AMをNaCl緩衝液で洗浄除去し、タンパク量200μg/mlとなるよう沈査をNaCl緩衝液で再懸濁し、シナプトゾーム標品とする。30℃に加温したNaCl緩衝液2mlに試験化合物を最終濃度10⁻⁵Mとなるように加え、5分間インキュベーションする。CaCl₂(最終濃度1mM)およびシナプトゾーム標品100μlを加え、KClを最終濃度50mMとなるように添加したときのFura2-AMの蛍光(励起波長340および380nm、蛍光波長510nm)量の変化を経時的に測定する。蛍光値の変化から、KCl添加によるシナプトゾーム内に流入したカルシウム量を算出する。

なお、細胞内カルシウム濃度を以下の式で求め、試験化合物未添加のカルシウム流入量を対照として、阻害率を算出した。

$$\begin{array}{ccc}
 F_{\min}(\lambda 1) & F_{\max}(\lambda 1) & F(\lambda 1) \\
 R_{\min} = \frac{F_{\min}(\lambda 1)}{F_{\max}(\lambda 1)} & R_{\max} = \frac{F_{\max}(\lambda 1)}{F_{\max}(\lambda 1)} & R = \frac{F(\lambda 1)}{F_{\max}(\lambda 1)} \\
 \\
 F_{\min}(\lambda 2) & F_{\max}(\lambda 2) & F(\lambda 2) \\
 R_{\min} = \frac{F_{\min}(\lambda 2)}{F_{\max}(\lambda 2)} & R_{\max} = \frac{F_{\max}(\lambda 2)}{F_{\max}(\lambda 2)} & R = \frac{F(\lambda 2)}{F_{\max}(\lambda 2)} \\
 \\
 \text{濃度} C = K \times \frac{R - R_{\min}}{R_{\max} - R} \times \frac{F_{\min}(\lambda 2)}{F_{\max}(\lambda 2)}
 \end{array}$$

F(λ 1) : 340nmの蛍光強度
 F(λ 2) : 380nmの蛍光強度
 K : Fura2-AMの解離定数 224
 結果を表A～B示す。

【表A】

| 化合物番号 | 10 ⁻⁵ Mでの阻害率(%) | 化合物番号 | 10 ⁻⁵ Mでの阻害率(%) |
|-------|----------------------------|-------|----------------------------|
| 1 | 94.9 | 2 | 47.6 |
| 5 | 3 | 86.9 | 47.4 |
| | 5 | 85.7 | 75.5 |
| | 8 | 93.9 | 98.9 |
| | 13 | 39.3 | 94.3 |
| | 15 | 71.1 | 54.7 |
| 10 | 19 | 29.8 | 50.8 |
| | 25 | 39.2 | 53.7 |
| | 27 | 93.5 | 97.9 |
| | 36 | 91.7 | 51.7 |
| | 38 | 91.1 | 65.1 |
| 15 | 40 | 64.3 | 99.7 |
| | 42 | 71.7 | 74.3 |
| | 44 | 51.2 | 67.1 |
| | 46 | 24.3 | 94.7 |
| | 48 | 94.7 | 86.1 |
| 20 | 50 | 71.0 | 79.6 |
| | 52 | 96.2 | 96.6 |
| | 55 | 35.6 | |

【表B】

| 化合物番号 | 10 ⁻⁵ Mでの阻害率(%) | 化合物番号 | 10 ⁻⁵ Mでの阻害率(%) |
|-------|----------------------------|-------|----------------------------|
| 56 | 94.6 | 59 | 54.1 |
| 60 | 64.0 | 61 | 50.2 |

| | | | |
|----|------|-----|------|
| 63 | 53.9 | 66 | 58.2 |
| 67 | 83.0 | 68 | 41.4 |
| 69 | 82.7 | 70 | 62.4 |
| 71 | 38.4 | 72 | 96.5 |
| 5 | 73 | 74 | 40.4 |
| | 76 | 90 | 21.4 |
| | 93 | 94 | 87.6 |
| | 95 | 96 | 82.4 |
| | 114 | 115 | 81.4 |
| 10 | 118 | 121 | 77.9 |
| | 122 | 140 | 24.4 |
| | 142 | 143 | 36.0 |
| | 144 | 146 | 42.1 |
| | 147 | 151 | 73.1 |
| 15 | 152 | 153 | 75.3 |
| | 154 | 155 | 42.0 |
| | 156 | 157 | 48.9 |
| | 158 | 159 | 47.2 |

20

発明を実施するための最良の方法

次に本発明を実施例および製剤例を挙げて説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

なお、溶離液における混合比は、すべて容量比であり、また、カラムクロマトグラフィーにおける担体は、シリカゲル60、No.7733（メルク社製）およびB.W.シリカゲル、BW-127ZH（富士シリシア化学社製）を用いた。

また、表中の各記号は、以下の意味を有する。

M_e：メチル、E_t：エチル、iP_r：イソプロピル、P_h：フェニル

実施例 1(1)

ベンゾ[b]チオフェン-5-カルボアルデヒド15gをテトラヒドロフラン150mlに溶解

し、-30°Cで1.6Mの2-クロロエトキシメチルマグネシウムクロリドのテトラヒドロフラン溶液100mlを30分を要して滴下した後、氷冷下で1時間攪拌する。反応混合物を氷水300mlおよび酢酸エチル500mlの混合液中に導入し、6mol/L塩酸でpH2.0に調整した後、有機層を分取する。分取した有機層を水および飽和食塩水で順次5 洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー（溶離液:n-ヘキサン:酢酸エチル=10:1～3:1）で精製すれば、油状の1-ベンゾ[b]チオフェン-5-イル-2-(2-クロロエトキシ)エタノール15.6gを得る。

実施例 1(2)

10 1-ベンゾ[b]チオフェン-5-イル-2-(2-クロロエトキシ)エタノール2.59gをジメチルスルホキシド30mlに溶解し、この溶液にベンズヒドリルピペラジン2.80g、ヨウ化カリウム1.84gおよび炭酸カリウム1.53gを加え、80°Cで6時間攪拌する。反応混合物を水100mlおよび酢酸エチル100mlの混合液中に導入し、有機層を分取する。さらに水層を酢酸エチル30mlで抽出し、先に分取した有機層と合わせて、水および飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー（溶離液:クロロホルム～クロロホルム:メタノール=40:1）で精製すれば、油状の2-[2-(4-ベンズヒドリルピペラジノ)エトキシ]-1-ベンゾ[b]チオフェン-5-イル-1-エタノール3.71gを得る。

IR(KBr)cm⁻¹:3448,2815,1451,1117

20 NMR(CDCl₃) δ 値:2.3-2.9(10H,m),3.3-4.0(5H,m),4.25(1H,s),4.8-5.1(1H,m),7.1-7.7(1H,m),7.7-8.0(2H,m)

実施例 1(3)

25 2-[2-(4-ベンズヒドリルピペラジノ)エトキシ]-1-ベンゾ[b]チオフェン-5-イル-1-エタノール3.70gを酢酸エチル37mlに溶解し、この溶液に3.4mol/L乾燥塩化水素ージオキサン溶液3.5mlを加え、室温で1時間攪拌する。析出晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄した後、乾燥すれば、2-[2-(4-ベンズヒドリルピペラジノ)エトキシ]-1-ベンゾ[b]チオフェン-5-イル-1-エタノール・二塩酸塩（No.1）3.41gを得る。

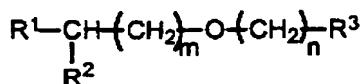
実施例 2

実施例 1と同様にして、表C 1～表C 4の化合物を得る。

【表 C 1】

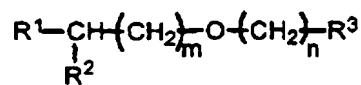
| No. | R^1 | R^2 | m | n | R^3 |
|-----|-------|-------|---|---|-------|
| | | | | | R^3 |
| 2 | | OH | 1 | 2 | |
| 3 | | OH | 1 | 2 | |
| 4 | | OH | 1 | 2 | |
| 5 | | OH | 1 | 2 | |
| 6 | | OH | 1 | 2 | |
| 7 | | OH | 1 | 2 | |
| 8 | | OH | 1 | 2 | |

【表 C 2】



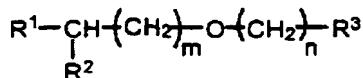
| No. | R ¹ | R ² | m | n | R ³ |
|-----|----------------|----------------|---|---|----------------|
| 9 | | OH | 1 | 2 | |
| 10 | | OH | 1 | 2 | |
| 11 | | OH | 1 | 2 | |
| 12 | | OH | 1 | 2 | |
| 13 | | OH | 1 | 2 | |
| 14 | | OH | 1 | 2 | |
| 15 | | OH | 1 | 2 | |
| 16 | | OH | 1 | 2 | |

【表C 3】



| No. | R ¹ | R ² | m | n | R ³ |
|-----|----------------|----------------|---|---|----------------|
| 17 | | OH | 1 | 2 | |
| 18 | | OH | 1 | 2 | |
| 19 | | OH | 1 | 2 | |
| 20 | | OH | 1 | 2 | |
| 21 | | OH | 1 | 2 | |
| 22 | | OH | 1 | 2 | |
| 23 | | OH | 1 | 2 | |
| 24 | | OH | 1 | 2 | |

【表C 4】



| No. | R ¹ | R ² | m | n | R ³ |
|-----|----------------|----------------|---|---|----------------|
| 25 | | OH | 1 | 2 | |
| 26 | | OH | 1 | 2 | |
| 27 | | OH | 1 | 2 | |

以下に、表C 1～表C 4 の化合物名とその物性値を示す。

No.2: 2-[2-(4-ベンズヒドリルピペラジノ)エトキシ]-1-フェニル-1-エタノール・二塩酸塩

5 融点:214-217°C

IR(KBr)cm⁻¹:3413,1456,1130

NMR(d₆-DMSO/D₂O) δ 値:2.6-4.1(14H,m),4.7(1H,t,J=6Hz),5.35(1H,s),6.8-8.0(15H,m)

No.3: 2-[2-(4-ベンズヒドリルピペラジノ)エトキシ]-1-(2-ナフチル)-1-エタノール・二塩酸塩

10 融点:210-213°C

IR(KBr)cm⁻¹:3407,1456,1121

NMR(d₆-DMSO/D₂O) δ 値:2.6-4.1(14H,m),4.90(1H,t,J=6Hz),5.45(1H,s),7.0-8.0(17H,m)

15 No.4: 2-[2-(4-ベンズヒドリルピペラジノ)エトキシ]-1-(3,4,5-トリメトキシフェニル)-1-エタノール・二塩酸塩

融点:151-154°C

No.5: 2-(2-[ジ(4-フルオロフェニル)メチル]ピペラジノ)エトキシ)-1-フェニル-1-エタノール・二塩酸塩

20 融点:223-224°C

IR(KBr)cm⁻¹:3418,1631,1456,1121

No.6: 2-[2-(4-ベンズヒドリルピペラジノ)エトキシ]-1-(3-ピリジル)-1-エタノール・三塩酸塩

融点:204-207℃

5 IR(KBr)cm⁻¹:3418,1631,1456,1121

No.7: 2-[2-(4-ベンズヒドリルピペラジノ)エトキシ]-1-ベンゾ[b]フラン-5-イル-1-エタノール・二塩酸塩

融点:145-147℃

No.8: 1-ベンゾ[b]チオフェン-5-イル-2-(2-[ジ(4-フルオロフェニル)メチル]ピペラジノ)エトキシ)-1-エタノール・二塩酸塩

10

融点:173-174℃

No.9: 1-(6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)-2-[2-(4-ベンズヒドリルピペラジノ)エトキシ]-1-エタノール・二塩酸塩

融点:155.5-156℃

15 No.10: 1-ベンゾ[b]チオフェン-5-イル-2-(2-[4-[(E)-3-フェニル-2-プロペニル]ピペラジノ)エトキシ)-1-エタノール・二塩酸塩

融点:237-238℃

No.11: 1-ベンゾ[b]チオフェン-5-イル-2-[2-[4-(4-メトキシベンジル)ピペラジノ]エトキシ]-1-エタノール・二塩酸塩

20 融点:230.8-232.4℃

IR(KBr)cm⁻¹:3386,2974,1519,1257,1123

No.12: 1-ベンゾ[b]チオフェン-5-イル-2-[2-[4-(3,4,5-トリメトキシベンジル)ピペラジノ]エトキシ]-1-エタノール・二塩酸塩

融点:221-223℃

25 IR(KBr)cm⁻¹:3396,2983,1592,1467,1128

No.13: 1-ベンゾ[b]チオフェン-5-イル-2-[2-[(1-ベンジルテトラヒドロ-1H-3-ピロリル)(エチル)アミノ]エトキシ]-1-エタノール・二塩酸塩

融点:アモルファス

No.14: 2-[2-[(1-ベンズヒドリルテトラヒドロ-1H-3-ピロリル)(エチル)アミノ]エ

トキシ]-1-ベンゾ[b]チオフェン-5-イル-1-エタノール・二塩酸塩

融点: アモルファス

No.15: 1-ベンゾ[b]チオフェン-5-イル-2-(2-[4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,3,6-テトラヒドロ-1-ピリジル]エトキシ)-1-エタノール・塩酸塩

5 融点: 199-202°C

No.16: 1-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イル-2-ヒドロキシエトキシ)エチル]-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ピペリジノール・塩酸塩

融点: 194-196°C

No.17: [4-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イル-2-ヒドロキシエトキシ)エチル]-4-[3-(3-ピリジル)メタノン・塩酸塩

10 融点: 194-198°C

No.18: 2-(2-[4-[1,3-ベンゾチアゾール-2-イル(メチル)アミノ]ピペリジノ]エトキシ)-1-ベンゾ[b]チオフェン-5-イル-1-エタノール・塩酸塩

融点: 82-83°C(分解)

15 IR(KBr)cm⁻¹:3398,2854,1604,1366,1120,1008

No.19: 2-[2-(4-ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イルピペラジノ)エトキシ]-1-ベンゾ[b]チオフェン-5-イル-1-エタノール・二塩酸塩

融点: 231-233.5°C

IR(KBr)cm⁻¹:3412,1529,1451,1117

20 No.20: 2-[2-[4-(5-フルオロベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ピペリジノ]エトキシ]-1-フェニル-1-エタノール・塩酸塩

融点: 194-198°C

IR(KBr)cm⁻¹:3230,2960,1444,1198,1135

No.21: 1-ベンゾ[b]チオフェン-5-イル-2-[2-[4-(5-フルオロベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ピペリジノ]エトキシ]-1-エタノール・塩酸塩

25 融点: 196-197°C

IR(KBr)cm⁻¹:3256,2956,1440,1193,816

No.22: 2-[2-[4-(5-イソキノリルスルホニル)-1,4-ジアゼパン-1-イル]エトキシ]-1-フェニル-1-エタノール・塩酸塩

融点：101-103℃

No.23: 1,3-ベンゾジオキソール-5-イル[4-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イル-2-ヒドロキシエトキシ)エチル]ピペラジノ]メタノン・塩酸塩

融点：192-193℃

5 IR(KBr)cm⁻¹:3406,2896,2577,1651,1441,1256,1036

No.24: 1,3-ベンゾジオキソール-5-イル[4-[2-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエトキシ)エチル]ピペラジノ]メタノン・塩酸塩

融点：181-182℃

IR(KBr)cm⁻¹:3345,2882,2584,1639,1445,1250,1043

10 No.25: 1-(2-ナフチル)-2-(2-[4-[(E)-3-フェニル-2-プロペニル]ピペラジノ]エトキシ)-1-エタノール・二塩酸塩

融点：251-252℃

No.26: 1-ベンゾ[b]チオフェン-5-イル-2-[2-(エチル[1-[(E)-3-フェニル-2-プロペニル]-3-ピロリジニル]アミノ)エトキシ]-1-エタノール・二塩酸塩

15 融点：130-132℃

No.27: 2-[2-(4-ベンズヒドリルピペラジノ)エトキシ]-1-(2-フェニルベンゾ[b]チオフェン-5-イル)-1-エタノール・二塩酸塩

融点：214-216℃

IR(KBr)cm⁻¹:3363,2365,1454,1146,1127,758,703

20 実施例 3 (1)

2-(2-ナフチル)-1-エタノール2.0gをトルエン8mlおよび50%(W/V)水酸化ナトリウム水溶液8mlに懸濁し、この懸濁液に1-ブロモ-4-クロロブタン5.4mlおよび硫酸水素テトラn-ブチルアンモニウム0.12gを加え、2時間還流する。反応混合物を水50mlおよびトルエン50mlの混合液中に導入し、有機層を分取する。分取した有機層を25 水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー（溶離液：n-ヘキサン～n-ヘキサン：酢酸エチル=6:1～酢酸エチル）で精製すれば、油状の3-クロロブチル[2-(2-ナフチル)エチル]エーテル(No.3-1)2.5gを得る。

IR(ニードル)cm⁻¹:2941,2863,1113,817,747

同様にして、次の化合物を得る。

No.3-2:3-クロロプロピル [2-(2-ナフチル)エチル] エーテル

No.3-3:3-クロロベンチル [2-(2-ナフチル)エチル] エーテル

IR(ニードル)cm⁻¹:2938,1112,817,746

5 No.3-4:3-クロロヘキシル [2-(2-ナフチル)エチル] エーテル

No.3-5:2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエチル (3-クロロプロピル) エーテル

No.3-6:2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエチル (3-クロロブチル) エーテル

IR(ニードル)cm⁻¹:2940,2863,1111,701

実施例 3(2)

10 3-クロロブチル [2-(2-ナフチル)エチル] エーテル1.0gをN,N-ジメチルホルムアミド5mlに溶解し、この溶液に1-ベンズヒドリルピペラジン1.33gおよび炭酸カリウム0.58gを加え、100℃で2時間攪拌する。反応混合物を水30mlおよび酢酸エチル20mlの混合液中に導入した後、不溶物を濾去し、有機層を分取する。分取した有機層を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー（溶離液:トルエン～トルエン：酢酸エチル=1:1）で精製すれば、無色結晶の1-ベンズヒドリル-4-[4-[2-(2-ナフチル)エトキシ]ブチル]ピペラジン1.4gを得る。

実施例 3(3)

1-ベンズヒドリル-4-[4-[2-(2-ナフチル)エトキシ]ブチル]ピペラジン1.4gを2-プロパノール8mlに溶解し、この溶液に5.6mol/L乾燥塩化水素-ジエチルエーテル溶液1.3mlを加え、室温で1時間攪拌する。析出晶を濾取すれば、4-(4-ベンズヒドリルピペラジノ)ブチル [2-(2-ナフチル)エチル] エーテル・二塩酸塩(No.28) 1.0gを得る。

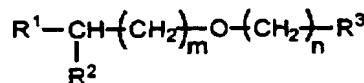
融点：204.5-205.5℃

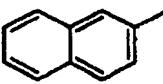
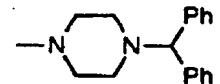
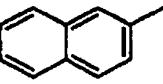
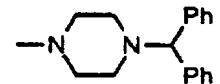
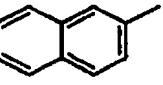
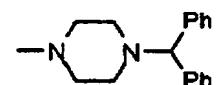
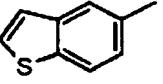
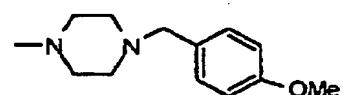
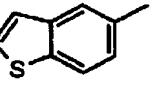
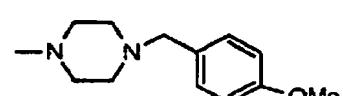
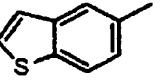
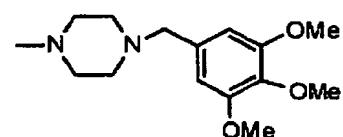
25 IR(KBr)cm⁻¹:2244,2205,1456,1118,707

実施例 4

実施例 3(2),(3)と同様にして、表Dの化合物を得る。

【表D】



| No. | R ¹ | R ² | m | n | R ³ |
|-----|---|----------------|---|---|---|
| 29 |  | H | 1 | 3 |  |
| 30 |  | H | 1 | 5 |  |
| 31 |  | H | 1 | 6 |  |
| 32 |  | H | 1 | 3 |  |
| 33 |  | H | 1 | 4 |  |
| 34 |  | H | 1 | 3 |  |

以下に、表Dの化合物名とその物性値を示す。

No.29: 3-(4-ベンズヒドリルピペラジノ)プロピル [2-(2-ナフチル)エチル] エーテル・二塩酸塩

5 融点: 188.5-190.0°C

IR(KBr)cm⁻¹:3409,2430,2361,1456,1104

No.30: 5-(4-ベンズヒドリルピペラジノ)ペンチル [2-(2-ナフチル)エチル] エーテル・二塩酸塩

融点: 193-195.5°C

10 IR(KBr)cm⁻¹:2945,2358,2208,1456,1104,708

No.31: 6-(4-ベンズヒドリルピペラジノ)ヘキシル [2-(2-ナフチル)エチル] エーテ

ル・二塩酸塩

融点：118-122℃

IR(KBr)cm⁻¹:2935,2391,1455,1107,709

No.32: 1-[3-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)プロピル]-4-(4-メトキシベン

5 ジル)ピペラジン・二塩酸塩

融点：245-245.5℃

IR(KBr)cm⁻¹:2363,2344,1516,1251,1101

No.33: 1-[4-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)ブチル]-4-(4-メトキシベンジ
10 ル)ピペラジン・二塩酸塩

融点：232-233℃

IR(KBr)cm⁻¹:2370,2345,1508,1438,1251

No.34: 1-[(3-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)プロピル]-4-(3,4,5-トリメト
キシベンジル)ピペラジン・二塩酸塩

融点：225-227℃

15 IR(KBr)cm⁻¹:2940,2424,1595,1466,1130

実施例 5(1)

2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イル-1-エタノール5.60gをN,N-ジメチルホルムアミド28mlに溶解し、この溶液に氷冷下、tert-ブトキシカリウム4.23gを加え、同温度で30分間攪拌する。ついで、この反応混合物に氷冷下、1-クロロアセチルピペリジン6.09gを加え、同温度で30分間、さらに室温で2時間攪拌する。反応混合物を酢酸エチル100mlおよび水50mlの混合溶媒中に導入し、2mol/L塩酸でpH2.0に調整した後、有機層を分取する。さらに、水層を酢酸エチル50mlで抽出し、抽出液を先に分取した有機層と合わせて、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー（溶離液:n-ヘキサン：酢酸エチル=5:1～2:1）で精製すれば、油状の2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)-1-ピペリジノ-1-エタノン(No.5-1)8.50gを得る。

IR(KBr)cm⁻¹:2935,1652,1444,1255,1118

NMR(CDCl₃) δ 値:1.2-1.8(6H,m),3.05(2H,t,J=7Hz),3.1-3.8(4H,m),3.81(2H,t,J=7Hz),

4.15(2H,s),7.1-7.6(3H,m),7.7-8.0(2H,m)

同様にして、次の化合物を得る。

No.5-2:2-フェネチルオキシ-1-ピペリジノ-1-エタノン

IR(KBr)cm⁻¹:2936,1646,1446,1118

5 NMR(CDCl₃) δ 値:1.2-1.8(6H,m),2.93(2H,t,J=6Hz),3.2-3.7(4H,m),3.76(2H,t,J=6Hz),
4.13(2H,s),7.26(5H,s)

No.5-3:2-[(4-メトキシフェネチル)オキシ]-1-ピペリジノ-1-エタノン

IR(KBr)cm⁻¹:2936,1644,1445,1248,1118

NMR(CDCl₃) δ 値:1.3-1.8(6H,m),2.87(2H,t,J=6Hz),3.1-3.8(4H,m),3.72(2H,t,J=6Hz),

10 3.80(3H,s),4.14(2H,s),6.85(2H,d,J=9Hz),7.20(2H,d,J=9Hz)

No.5-4:2-[(3,4-ジメトキシフェネチル)オキシ]-1-ピペリジノ-1-エタノン

IR(KBr)cm⁻¹:2935,1644,1517,1446,1262,1118

NMR(CDCl₃) δ 値:1.2-1.8(6H,m),2.88(2H,t,J=6Hz),3.1-3.7(4H,m),3.74(2H,t,J=6Hz),

3.86(6H,s),4.15(2H,s),6.80(3H,s)

15 No.5-5:1-ピペリジノ-2-[(3,4,5,-トリメトキシフェネチル)オキシ]-1-エタノン

IR(KBr)cm⁻¹:2937,1643,1462,1239,1128

NMR(CDCl₃) δ 値:1.2-1.9(6H,m),2.88(2H,t,J=6Hz),3.1-3.8(4H,m),3.77(2H,t,J=6Hz),

3.8-3.9(9H,m),4.16(2H,s),6.49(2H,s)

No.5-6:2-[2-(2-ナフチル)エトキシ]-1-ピペリジノ-1-エタノン

20 IR(KBr)cm⁻¹:2936,1645,1445,1118

No.5-7:2-(2-ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イルエトキシ)-1-ピペリジノ-1-エタノン

IR(KBr)cm⁻¹:2937,1645,1443,1119,755

NMR(CDCl₃) δ 値:1.1-1.8(6H,m),3.31(2H,t,J=6Hz),3.0-3.7(4H,m),4.00(2H,t,J=6Hz),

4.17(2H,s),7.1-7.9(4H,m)

25 No.5-8:2-(2-ベンゾ[b]フラン-5-イルエトキシ)-1-ピペリジノ-1-エタノン

IR(KBr)cm⁻¹:2937,1646,1469,1112

NMR(CDCl₃) δ 値:1.0-2.0(6H,m),3.00(2H,t,J=7Hz),2.9-3.8(4H,m),3.76(2H,t,J=7Hz),

4.12(2H,s),6.6-6.8(1H,m),7.0-7.8(4H,m)

No.5-9:1-ピペリジノ-2-[2-(3-ピリジル)エトキシ]-1-エタノン

IR(KBr)cm⁻¹:2937,1648,1445,1119

NMR(CDCl₃) δ 値:1.2-1.9(6H,m),2.93(2H,t,J=6Hz),3.1-3.8(4H,m),3.77(2H,t,J=6Hz),4.14(2H,s),7.0-7.8(2H,m),8.3-8.7(2H,m)

No.5-10:2-[2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)エトキシ]-1-ピペリジノ-1-エタノン

5 No.5-11:2-[2-(1-ナフチル)エトキシ]-1-ピペリジノ-1-エタノン

No.5-12:2-[2-(6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]-1-ピペリジノ-1-エタノン

No.5-13:2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-7-イルエトキシ)-1-ピペリジノ-1-エタノン

10 No.5-14:2-[2-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)エトキシ]-1-ピペリジノ-1-エタノン

NMR(CDCl₃) δ 値:1.4-1.8(6H,brs),2.81(2H,t,J=7Hz),3.1-3.7(4H,m),3.68(2H,t,J=7Hz),6.6-7.0(3H,m)

No.5-15:2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルエトキシ)-1-ピペリジノ-1-エタノン

No.5-16:2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-6-イルエトキシ)-1-ピペリジノ-1-エタノン

15 No.5-17:2-[2-(2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル)エトキシ]-1-ピペリジノ-1-エタノン

No.5-18:2-[2-(2,3-ジヒドロ-1H-5-インデニル)エトキシ]-1-ピペリジノ-1-エタノン

No.5-19:2-[(2,4-ジクロロフェネチル)オキシ]-1-ピペリジノ-1-エタノン

No.5-20:2-[(2,4-ジフルオロフェネチル)オキシ]-1-ピペリジノ-1-エタノン

20 No.5-21:2-[2-(2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)エトキシ]-1-ピペリジノ-1-エタノン

NMR(CDCl₃) δ 値:1.2-1.8(6H,brs),3.14(2H,t,J=6Hz),3.0-3.8(4H,m),3.93(2H,t,J=6Hz),4.17(2H,s),7.0-7.6(4H,m),7.8-8.2(2H,m)

No.5-22:2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-2-イルエトキシ)-1-ピペリジノ-1-エタノン

25 No.5-23:2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-3-イルエトキシ)-1-ピペリジノ-1-エタノン

実施例 5 (2)

2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)-1-ピペリジノ-1-エタノン6.40gをエタノール58mlおよび水6mlの混合溶媒に溶解し、この溶液に水酸化ナトリウム1.27gを加え、4時間還流する。冷却後、析出物を濾取する。析出物を酢酸エチル100ml

および水50mlの混合物中に加え、2mol/L塩酸でpH1.5に調整した後、有機層を分取する。有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下に溶媒を留去すれば、無色結晶の2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)酢酸(No.5-24)3.72gを得る。

5 IR(KBr)cm⁻¹:2955,1763,1221,1128

同様にして、次の化合物を得る。

No.5-25:2-(フェネチルオキシ)酢酸

IR(KBr)cm⁻¹:2924,1732,1131

NMR(CDCl₃) δ 値:2.95(2H,t,J=7Hz),3.81(2H,t,J=7Hz),4.13(2H,s),6.9-7.6(5H,m),9.66

10 (1H,s)

No.5-26:2-[(4-メトキシフェネチル)オキシ]酢酸

IR(KBr)cm⁻¹:2884,1670,1516,1256,1110

NMR(d₆-DMSO) δ 値:2.76(2H,t,J=7Hz),3.63(2H,t,J=7Hz),3.73(3H,s),3.90(2H,s),6.86
(2H,d,J=9Hz),7.20(2H,d,J=9Hz)

15 No.5-27:2-[(3,4-ジメトキシフェネチル)オキシ]酢酸

IR(KBr)cm⁻¹:2969,1734,1514,1236,1123

NMR(CDCl₃) δ 値:2.90(2H,t,J=7Hz),3.79(2H,t,J=7Hz),3.87(6H,s),4.14(2H,s),6.81(3
H,s),8.96(1H,s)

No.5-28:2-[(3,4,5,-トリメトキシフェネチル)オキシ]酢酸

20 IR(KBr)cm⁻¹:2943,1732,1592,1253,1127

NMR(CDCl₃) δ 値:2.90(2H,t,J=7Hz),3.6-4.1(11H,m),4.15(2H,s),6.50(2H,s),7.42(1H,
s)

No.5-29:2-[2-(2-ナフチル)エトキシ]酢酸

IR(KBr)cm⁻¹:3057,1764,1220,1124

25 No.5-30:2-(2-ベンゾ[b]イソオキサゾール-3-イルエトキシ)酢酸

IR(KBr)cm⁻¹:3078,1752,1438,1189,1148

NMR(CDCl₃) δ 値:3.34(2H,t,J=6Hz),4.08(2H,t,J=6Hz),4.21(2H,s),7.1-8.0(4H,m),8.90
(1H,s)

No.5-31:2-(2-ベンゾ[b]フラン-5-イルエトキシ)酢酸

IR(KBr)cm⁻¹:2940,1732,1470,1262,1128

NMR(CDCl₃) δ 値:3.03(2H,t,J=6Hz),3.82(2H,t,J=6Hz),4.14(2H,s),6.73(1H,d,J=3Hz),7.0-7.8(4H,m),10.09(1H,s)

No.5-32:2-[2-(3-ピリジル)エトキシ]酢酸

5 No.5-33:2-[2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)エトキシ]酢酸

NMR(CDCl₃) δ 値:2.86(2H,t,J=7Hz),3.74(2H,t,J=7Hz),4.12(2H,s),5.92(2H,s),6.6-6.8(3H,m)

No.5-34:2-[2-(1-ナフチル)エトキシ]酢酸

NMR(CDCl₃) δ 値:3.43(2H,t,J=7Hz),3.92(2H,t,J=7Hz),4.13(2H,s),6.9-8.2(8H,m)

10 No.5-35:2-[2-(6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]酢酸

NMR(CDCl₃) δ 値:3.09(2H,t,J=7Hz),3.85(2H,t,J=7Hz),4.14(2H,s),7.1-7.9(4H,m)

No.5-36:2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-7-イルエトキシ)酢酸

NMR(CDCl₃) δ 値:3.24(2H,t,J=7Hz),3.96(2H,t,J=7Hz),4.12(2H,s),6.9-7.9(6H,m)

No.5-37:2-[2-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)エトキシ]酢酸

15 NMR(CDCl₃) δ 値:2.83(2H,t,J=7Hz),3.74(2H,t,J=7Hz),4.12(2H,s),4.24(4H,s),6.6-7.2(3H,m)

No.5-38:2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルエトキシ)酢酸

NMR(CDCl₃) δ 値:3.30(2H,t,J=7Hz),3.87(2H,t,J=7Hz),4.12(2H,s),7.1-8.0(5H,m)

No.5-39:2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-6-イルエトキシ)酢酸

20 NMR(CDCl₃) δ 値:3.05(2H,t,J=7Hz),3.82(2H,t,J=7Hz),4.12(2H,s),7.1-7.5(3H,m),7.6-7.9(2H,m),9.23(1H,s)

No.5-40:2-[2-(2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル)エトキシ]酢酸

NMR(CDCl₃) δ 値:2.83(3H,s),3.09(2H,t,J=7Hz),3.87(2H,t,J=7Hz),3.94(3H,s),6.00(1H,brs),7.1-7.4(1H,m),7.6-8.0(2H,m),

25 No.5-41:2-[2-(2,3-ジヒドロ-1H-5-インデニル)エトキシ]酢酸

NMR(CDCl₃) δ 値:1.8-2.3(2H,m),2.7-3.1(6H,m),3.78(2H,t,J=7Hz),4.12(2H,s),6.8-7.8(4H,m)

No.5-42:2-[(2,4-ジクロロフェネチル)オキシ]酢酸

NMR(CDCl₃) δ 値:3.05(2H,t,J=7Hz),3.79(2H,t,J=7Hz),4.13(2H,s),7.0-7.5(3H,m),8.80

(1H,brs)

No.5-43:2-[(2,4-ジフルオロフェネチル)オキシ]酢酸

NMR(CDCl₃) δ 値:2.95(2H,t,J=7Hz),3.77(2H,t,J=7Hz),4.12(2H,s),6.7-8.0(4H,m)

No.5-44:2-[2-(2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)エトキシ]酢酸

5 IR(KBr)cm⁻¹:3197,1655,1616,1458,1087

No.5-45:2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-2-イルエトキシ)酢酸

NMR(CDCl₃) δ 値:3.22(2H,t,J=6Hz),3.89(2H,t,J=6Hz),4.18(2H,s),7.0-7.5(3H,m),7.5-8.0(2H,m)

No.5-46:2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-3-イルエトキシ)酢酸

10 NMR(CDCl₃) δ 値:3.19(2H,t,J=6Hz),3.91(2H,t,J=6Hz),4.15(2H,s),7.1-7.6(3H,m),7.6-8.1(2H,m)

実施例 5(3)

2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)酢酸2.70gをテトラヒドロフラン27mlに溶解し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム0.65gを加え、同温度で10分間攪拌する。

15 ついで、氷冷下、反応混合物に三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体3.24gを20分間で滴下し、同温度で30分間、さらに室温で2時間攪拌する。反応混合物を酢酸エチル100mlおよび水100mlの混合液中に導入し、2mol/L塩酸でpH1.0に調整した後、有機層を分取する。さらに、水層を酢酸エチル25mlで抽出し、抽出液と先に分取した有機層と合わせて、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラ

20 フィー（溶離液：n-ヘキサン：酢酸エチル=3:1～2:1）で精製すれば、油状の2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)-1-エタノール(No5-47)2.34gを得る。

IR(KBr)cm⁻¹:3422,2864,1119,1051

NMR(CDCl₃) δ 値:1.8-2.3(1H,m),3.02(2H,t,J=7Hz),3.4-4.0(6H,m),7.1-7.6(3H,m),7.6-

25 8.0(2H,m)

同様にして、次の化合物を得る。

No.5-48:2-(フェネチルオキシ)-1-エタノール

IR(KBr)cm⁻¹:3418,2923,2866,1120,1070

NMR(CDCl₃) δ 値:1.8-2.2(1H,m),2.91(2H,t,J=7Hz),3.4-3.9(6H,m),7.28(5H,s)

No.5-49:2-[(4-メトキシフェネチル)オキシ]-1-エタノール

IR(KBr)cm⁻¹:3416,2936,1514,1248,1117,1036

NMR(d_6 -DMSO) δ 値:2.3-2.7(1H,m),2.84(2H,t,J=7Hz),3.4-4.0(6H,m),3.80(3H,s),6.86(2H,d,J=9Hz),7.15(2H,d,J=9Hz)

5 No.5-50:2-[(3,4-ジメトキシフェネチル)オキシ]-1-エタノール

IR(KBr)cm⁻¹:3407,2921,1516,1262,1027

NMR(CDCl₃) δ 値:2.85(2H,t,J=7Hz),2.95(1H,s),3.4-4.0(6H,m),3.86(6H,s),6.80(3H,s)

No.5-51:2-[(3,4,5,-トリメトキシフェネチル)オキシ]-1-エタノール

IR(KBr)cm⁻¹:3396,2938,1591,1462,1126

10 NMR(CDCl₃) δ 値:2.85(2H,t,J=7Hz),3.4-4.1(16H,m),6.48(2H,s)

No.5-52:2-[2-(2-ナフチル)エトキシ]-1-エタノール

IR(KBr)cm⁻¹:3416,2866,1363,1118

No.5-53:2-(2-ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イルエトキシ)-1-エタノール

IR(KBr)cm⁻¹:3416,2872,1611,1122,753

15 NMR(CDCl₃) δ 値:2.4-2.6(1H,m),3.27(2H,t,J=7Hz),3.5-3.8(4H,m),3.95(2H,t,J=7Hz),7.1-7.9(4H,m)

No.5-54:2-(2-ベンゾ[b]フラン-5-イルエトキシ)-1-エタノール

IR(KBr)cm⁻¹:3422,2867,1469,1127

NMR(CDCl₃) δ 値:2.1-2.4(1H,m),2.97(2H,t,J=7Hz),3.3-3.9(6H,m),6.6-6.8(1H,m),7.0-7.7(4H,m)

20

No.5-55:2-[2-(3-ピリジル)エトキシ]-1-エタノール

IR(KBr)cm⁻¹:3386,2923,1120,1053

NMR(CDCl₃) δ 値:2.6-3.0(1H,m),2.90(2H,t,J=7Hz),3.4-4.0(6H,m),7.1-7.9(2H,m),8.3-8.7(2H,m)

25 No.5-56:2-[2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)エトキシ]-1-エタノール

NMR(CDCl₃) δ 値:2.82(2H,t,J=7Hz),3.4-4.3(7H,m),5.92(2H,s),6.7-6.9(3H,m)

No.5-57:2-[2-(1-ナフチル)エトキシ]-1-エタノール

実施例 5 (4)

2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)-1-エタノール2.10gを塩化メチレン20ml

に溶解し、この溶液に氷冷下、メタンスルホニルクロリド1.63gおよびピリジン1.47gを加え、同温度で30分間、さらに室温で12時間攪拌する。反応混合物に塩化メチレン20mlおよび水40mlを加え、2mol/L塩酸でpH2.0に調整した後、有機層を分取する。分取した有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー（溶離液：n-ヘキサン：酢酸エチル=4:1～2:1）で精製すれば、2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル メタンスルホネート(No.5-58)2.50gを得る。

IR(KBr)cm⁻¹:1347,1170,1127

10 NMR(CDCl₃) δ 値:2.86(3H,s),3.0(2H,t,J=7Hz),3.5-4.0(4H,m),4.2-4.5(2H,m),7.2-7.6(3H,m),7.6-8.0(2H,m)

同様にして、次の化合物を得る。

No.5-59:2-(フェネチルオキシ)エチル メタンスルホネート

IR(KBr)cm⁻¹:1353,1175,1128,923

15 NMR(CDCl₃) δ 値:2.7-3.1(5H,m),3.5-3.9(4H,m),4.2-4.5(2H,m),7.27(5H,s)

No.5-60:2-[(4-メトキシフェネチル)オキシ]エチル メタンスルホネート

IR(KBr)cm⁻¹:2938,1352,1247,1175,1020

NMR(CDCl₃) δ 値:2.7-3.1(5H,m),3.5-3.9(4H,m),3.80(3H,s),4.2-4.5(2H,m),7.27(4H,s)

No.5-61:2-[(3,4-ジメトキシフェネチル)オキシ]エチル メタンスルホネート

20 IR(KBr)cm⁻¹:2939,1518,1352,1262,1175

NMR(CDCl₃) δ 値:2.88(2H,t,J=7Hz),2.97(3H,s),3.5-4.0(4H,m),3.88(6H,s),4.2-4.5(2H,m),6.6-7.0(3H,m)

No.5-62:2-[(3,4,5,-トリメトキシフェネチル)オキシ]エチル メタンスルホネート

IR(KBr)cm⁻¹:2940,1591,1352,1175,1128

25 NMR(CDCl₃) δ 値:2.85(2H,t,J=7Hz),2.97(3H,s),3.5-4.0(13H,m),4.2-4.5(2H,m),6.48(2H,s)

No.5-63:2-[2-(2-ナフチル)エトキシ]エチル メタンスルホネート

IR(KBr)cm⁻¹:2938,1353,1176,1128,923

No.5-64:2-(2-ベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イルエトキシ)エチル メタンスルホ

ネート

IR(KBr)cm⁻¹:1353,1176,1131,924

NMR(CDCl₃) δ 値:2.92(3H,s),3.27(2H,t,J=6Hz),3.6-3.9(2H,m),3.97(2H,t,J=6Hz),4.2-4.5(2H,m),7.1-7.9(4H,m)

5 No.5-65:2-(2-ベンゾ[b]フラン-5-イルエトキシ)エチル メタンスルホネート

IR(KBr)cm⁻¹:1347,1169,1126,936

NMR(CDCl₃) δ 値:2.88(3H,s),2.97(2H,t,J=7Hz),3.5-4.0(4H,m),4.2-4.5(2H,m),6.6-6.8(1H,m),7.0-7.7(4H,m)

No.5-66:2-[2-(3-ピリジル)エトキシ]エチル メタンスルホネート

10 IR(KBr)cm⁻¹:1348,1194,1174,1125

No.5-67:2-[2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)エトキシ]エチル メタンスルホネート

NMR(CDCl₃) δ 値:2.7-3.0(5H,m),3.6-3.8(4H,m),4.3-4.4(2H,m),5.92(2H,s),6.6-6.8(3H,m)

15 No.5-68:2-[2-(1-ナフチル)エトキシ]エチル メタンスルホネート

実施例 5 (5)

2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル メタンスルホネート2.45gをN,N-ジメチルホルムアミド50mlに溶解し、この溶液に1-ベンズヒドリルピペラジン2.30gおよび炭酸カリウム1.24gを加え、80°Cで6.5時間攪拌する。反応混合物を水100mlおよび酢酸エチル200mlの混合液中に導入し、有機層を分取する。さらに、水層を酢酸エチル30mlで抽出し、先に分取した有機層と合わせて、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー（溶離液：クロロホルム：メタノール=30:1）で精製すれば、油状の2-(4-ベンズヒドリルピペラジノ)エチル(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエチル)エーテル3.14gを得る。

実施例 5 (6)

2-(4-ベンズヒドリルピペラジノ)エチル(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエチル)エーテル3.10gを酢酸エチル30mlに溶解し、この溶液に3.4mol/L乾燥塩化水素-ジオキサン溶液3mlを加え、室温で2時間攪拌する。析出晶を濾取すれば、2-(4-ベン

ズヒドリルピペラジノ)エチル (2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエチル) エーテル・二塩酸塩(No.35)1.90gを得る。

融点:181-184°C

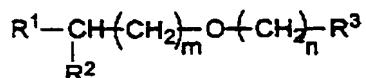
実施例 6

5 実施例 5(5),(6)と同様にして、表E 1～表E 9の化合物を得る。

【表E 1】

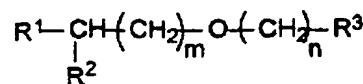
| No. | R ¹ | R ² | m | n | R ³ |
|-----|----------------|----------------|---|---|--------------------------------------|
| | | | | | $R^1-CH-\{CH_2\}_m-O-\{CH_2\}_n-R^3$ |
| 36 | | H | 1 | 2 | |
| 37 | | H | 1 | 2 | |
| 38 | | H | 1 | 2 | |
| 39 | | H | 1 | 2 | |
| 40 | | H | 1 | 2 | |
| 41 | | H | 1 | 2 | |

【表E 2】



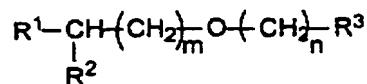
| No. | R ¹ | R ² | m | n | R ³ |
|-----|----------------|----------------|---|---|----------------|
| 42 | | H | 1 | 2 | |
| 43 | | H | 1 | 2 | |
| 44 | | H | 1 | 2 | |
| 45 | | H | 1 | 2 | |
| 46 | | H | 1 | 2 | |
| 47 | | H | 1 | 2 | |

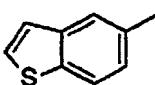
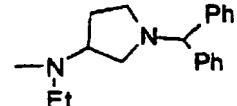
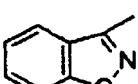
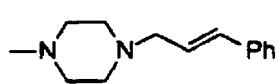
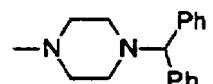
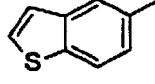
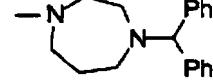
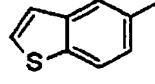
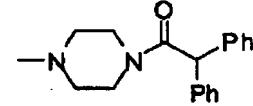
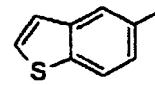
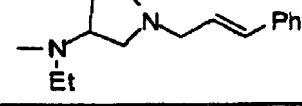
【表E 3】



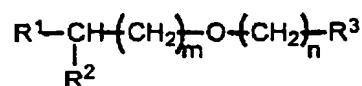
| No. | R ¹ | R ² | m | n | R ³ |
|-----|----------------|----------------|---|---|----------------|
| 48 | | H | 1 | 2 | |
| 49 | | H | 1 | 2 | |
| 50 | | H | 1 | 2 | |
| 51 | | H | 1 | 2 | |
| 52 | | H | 1 | 2 | |

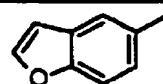
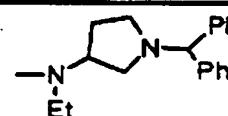
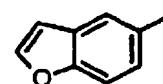
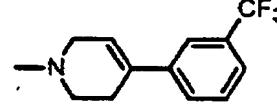
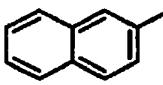
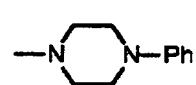
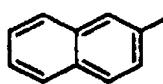
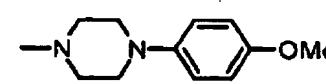
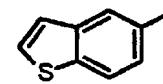
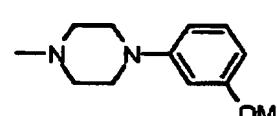
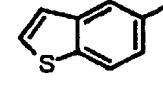
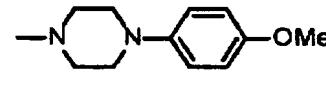
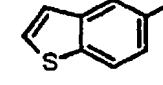
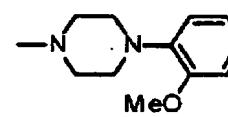
【表E 4】



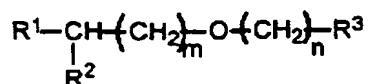
| No. | R ¹ | R ² | m | n | R ³ |
|-----|---|----------------|---|---|---|
| 53 |  | H | 1 | 2 |  |
| 54 |  | H | 1 | 2 |  |
| 55 |  | H | 1 | 2 |  |
| 56 |  | H | 1 | 2 |  |
| 57 |  | H | 1 | 2 |  |
| 58 |  | H | 1 | 2 |  |

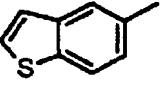
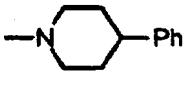
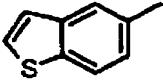
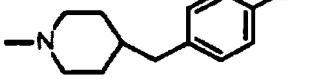
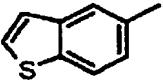
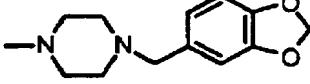
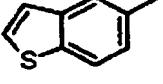
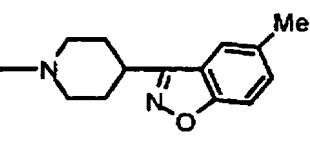
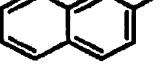
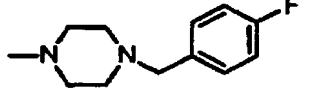
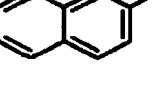
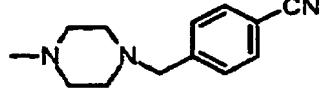
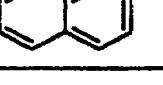
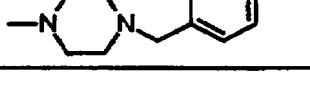
【表E 5】



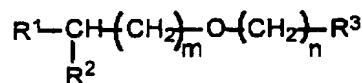
| No. | R ¹ | R ² | m | n | R ³ |
|-----|---|----------------|---|---|---|
| 59 |  | H | 1 | 2 |  |
| 60 |  | H | 1 | 2 |  |
| 61 |  | H | 1 | 2 |  |
| 62 |  | H | 1 | 2 |  |
| 63 |  | H | 1 | 2 |  |
| 64 |  | H | 1 | 2 |  |
| 65 |  | H | 1 | 2 |  |

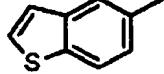
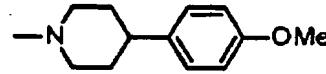
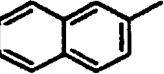
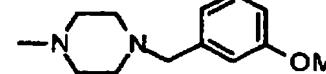
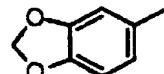
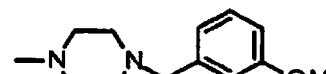
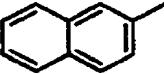
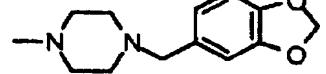
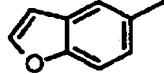
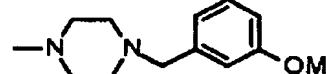
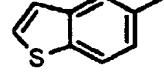
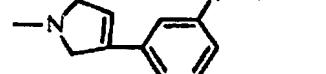
【表E 6】



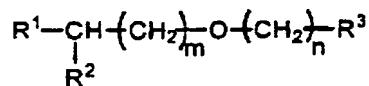
| No. | R ¹ | R ² | m | n | R ³ |
|-----|---|----------------|---|---|---|
| 66 |  | H | 1 | 2 |  |
| 67 |  | H | 1 | 2 |  |
| 68 |  | H | 1 | 2 |  |
| 69 |  | H | 1 | 2 |  |
| 70 |  | H | 1 | 2 |  |
| 71 |  | H | 1 | 2 |  |
| 72 |  | H | 1 | 2 |  |

【表E 7】



| No. | R ¹ | R ² | m | n | R ³ |
|-----|---|----------------|---|---|---|
| 73 |  | H | 1 | 2 |  |
| 74 |  | H | 1 | 2 |  |
| 75 |  | H | 1 | 2 |  |
| 76 |  | H | 1 | 2 |  |
| 77 |  | H | 1 | 2 |  |
| 78 |  | H | 1 | 2 |  |

【表E 8】



| No. | R ¹ | R ² | m | n | R ³ |
|-----|----------------|----------------|---|---|----------------|
| 79 | | H | 1 | 2 | |
| 80 | | H | 1 | 2 | |
| 81 | | H | 1 | 2 | |
| 82 | | H | 1 | 2 | |
| 83 | | H | 1 | 2 | |
| 84 | | H | 1 | 2 | |

【表E 9】

| No. | R ¹ | R ² | m | n | R ³ |
|-----|----------------|----------------|---|---|----------------|
| 85 | | H | 1 | 2 | |
| 86 | | H | 1 | 2 | |
| 87 | | H | 1 | 2 | |
| 88 | | H | 1 | 2 | |
| 89 | | H | 1 | 2 | |
| 90 | | H | 1 | 2 | |
| 91 | | H | 1 | 2 | |
| 92 | | H | 1 | 2 | |

以下に、表E 1～表E 9の化合物名とその物性値を示す。

No.36: 2-(4-ベンズヒドリルピペラジノ)エチル フェネチル エーテル・二塩酸塩
融点:201-202℃

5 No.37: フェネチル (2-[4-[*(E*)-3-フェニル-2-プロペニル]ピペラジノ)エチル) エーテル・二塩酸塩

融点:237-239℃

No.38: 1-ベンズヒドリル-4-{2-[(4-メトキシフェネチル)オキシ]エチル}ピペラジン・二塩酸塩

融点:212-214°C

IR(KBr)cm⁻¹:3421,2931,1513,1245,1031

5 No.39: 1-ベンズヒドリル-4-{2-[(3,4-ジメトキシフェネチル)オキシ]エチル}ピペラジン・二塩酸塩

融点:204-207°C

No.40: 1-ベンズヒドリル-4-{2-[(3,4,5-トリメトキシフェネチル)オキシ]エチル}ピペラジン・二塩酸塩

10 融点:210-212°C

No.41: 2-(4-ベンズヒドリルピペラジノ)エチル [2-(2-ナフチル)エチル] エーテル・二塩酸塩

融点:192-205°C

IR(KBr)cm⁻¹:3442,2940,1456,1124

15 No.42: 2-ベンゾ[b]フラン-5-イルエチル [2-{4-[(E)-3-フェニル-2-プロペニル]ピペラジノ}エチル] エーテル・二塩酸塩

融点:235-236°C

IR(KBr)cm⁻¹:2978,2873,1469,1130

20 No.43: 2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエチル [2-(4-フェニルピペラジノ)エチル] エーテル・二塩酸塩

融点:180-181°C

IR(KBr)cm⁻¹:3423,2365,1491,1126

No.44: 2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエチル [2-(4-ベンジルピペラジノ)エチル] エーテル・二塩酸塩

25 融点:244-245°C

IR(KBr)cm⁻¹:3451,2373,1444,1127

No.45: 1-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-4-(4-メトキシベンジル)ピペラジン・二塩酸塩

融点:230-232°C

IR(KBr)cm⁻¹:3442,2373,1517,1255,1127

No.46: 1-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-4-(3,4,5-トリメトキシベンジル)ピペラジン・二塩酸塩

融点:212-214°C

5 IR(KBr)cm⁻¹:3447,2416,1592,1429,1120

No.47: 2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエチル (2-[4-[ジ(4-フルオロフェニル)メチル]ピペラジノ]エチル) エーテル・二塩酸塩

融点:231-234°C

IR(KBr)cm⁻¹:3438,2363,1512,1233

10 No.48: 2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエチル (2-[4-[(E)-3-フェニル-2-プロペニル]ピペラジノ]エチル) エーテル・二塩酸塩

融点:234-236°C

IR(KBr)cm⁻¹:3354,2449,1447,1127

No.49: 2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエチル (2-[4-[3-フェニルプロピル]ピペラジノ]エチル) エーテル・二塩酸塩

15 融点:230-231°C

IR(KBr)cm⁻¹:2940,2809,1676,1112

No.50: (E)-1-[4-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)ピペラジノ]-3-フェニル-2-プロペン-1-オン・塩酸塩

20 融点:154°C

No.51: 2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエチル {2-[4-(4,4-ジフェニル-3-ブテニル)ピペラジノ]エチル} エーテル・二塩酸塩

融点:229-230°C

No.52: 2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエチル {2-[4-(4,4-ジフェニルブチル)ピペラ

25 ジノ]エチル} エーテル・二塩酸塩

融点:210°C

No.53: N-(1-ベンズヒドリルテトラヒドロ-1H-3-ピロリル)-N-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-N-エチルアミン・二塩酸塩

融点:アモルファス

No.54: 2-ベンゾ[b]イソオキサゾール-3-イルエチル (2-{4-[(E)-3-フェニル-2-プロペニル]ピペラジノ}エチル) エーテル・二塩酸塩

融点:228-229°C

IR(KBr)cm⁻¹:2366,1441,1124,745

5 No.55: 2-(4-ベンズヒドリルピペラジノ)エチル [2-(3-ピリジル)エチル] エーテル・三塩酸塩

融点:154°C

No.56: 2-(4-ベンズヒドリル-1,4-ジアゼパン-1-イル)エチル (2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエチル) エーテル・二塩酸塩

10 融点:163-164°C

No.57: 1-{4-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]ピペラジノ}-2,2-ジフェニル-1-エタノン・塩酸塩

No.58: N-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-N-エチル-N-1-[(E)-3-フェニル-2-プロペニル]テトラヒドロ-1H-3-ピロリルアミン・二塩酸塩

15 融点:130-132°C

No.59: N-(1-ベンズヒドリルテトラヒドロ-1H-3-ピロリル)-N-[2-(2-ベンゾ[b]フラン-5-イルエトキシ)エチル]-N-エチルアミン・二塩酸塩

IR(KBr)cm⁻¹:2452,1456,1110,1028,708

No.60: 2-ベンゾ[b]フラン-5-イルエチル (2-{4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,3,6-テトラヒドロ-1-ピリジル}エチル) エーテル・塩酸塩

融点:96-98°C

IR(KBr)cm⁻¹:2516,1468,1322,1109,784

No.61: 2-(2-ナフチル)エチル [2-(4-フェニルピペラジノ)エチル] エーテル・二塩酸塩

25 IR(KBr)cm⁻¹:2358,1490,1125,757,690

No.62: 1-(4-メトキシフェニル)-4-{2-[2-(2-ナフチル)エトキシ]エチル}ピペラジン・二塩酸塩

融点:193.8-197.4°C

IR(KBr)cm⁻¹:2346,1521,1272,1126,832

No.63: 1-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-4-(3-メトキシフェニル)ピペラジン・二塩酸塩

融点: 186.5-190°C

IR(KBr)cm⁻¹:2340,2194,1472,1127,1025

5 No.64: 1-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン・二塩酸塩

融点: 200-202.5°C

IR(KBr)cm⁻¹:2368,2345,1522,1272,1128

10 No.65: 1-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン・二塩酸塩

融点: 188-191°C

IR(KBr)cm⁻¹:2344,1261,1104,770

No.66: 2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエチル [2-(4-フェニルピペリジノ)エチル]エーテル・塩酸塩

15 融点: 139.5-141.5°C

IR(KBr)cm⁻¹:2484,1116,754,699

No.67: 1-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-4-(4-メトキシベンジル)ピペリジン・塩酸塩

融点: 149.5-151°C

20 IR(KBr)cm⁻¹:2456,1511,1247,1112

No.68: 2-[4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル)ピペラジノ]エチル (2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエチル) エーテル・二塩酸塩

融点: 242.7-244.6°C (分解)

IR(KBr)cm⁻¹:2361,1501,1448,1266,1039

25 No.69: 2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエチル {2-[4-(5-メチルベンゾ[d]イソオキソール-3-イル)ピペラジノ]エチル} エーテル・塩酸塩

融点: 138-139°C

IR(KBr)cm⁻¹:2927,2501,1438,1122,803

No.70: 2-[4-(4-フルオロベンジル)ピペラジノ]エチル [2-(2-ナフチル)エチル] エー

テル・二塩酸塩

融点：236-239℃

IR(KBr)cm⁻¹:2370,1518,1234

No.71: 4-[(4-{2-[2-(2-ナフチル)エトキシ]エチル}ピペラジノ)メチル]ベンゾニトリ

5 ル・二塩酸塩

融点：239-243℃

IR(KBr)cm⁻¹:2366,1446,1125

No.72: 2-[4-(4-クロロベンジル)ピペラジノ]エチル [2-(2-ナフチル)エチル]エーテル・二塩酸塩

10 融点：234-239℃ (分解)

IR(KBr)cm⁻¹:2364,1458,1446,1126

No.73: 1-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-4-(4-メトキシフェニル)ピペリジン・塩酸塩

融点：127-129℃

15 IR(KBr)cm⁻¹:2930,2494,1514,1249

No.74: 1-(3-メトキシベンジル)-4-{2-[2-(2-ナフチル)エトキシ]エチル}ピペラジン・二塩酸塩

融点：236-238.5℃ (分解)

IR(KBr)cm⁻¹:2346,1603,1438

20 No.75: 1-{2-[2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)エトキシ]エチル}-4-(3-メトキシベンジル)ピペラジン・二塩酸塩

融点：222.5-224℃

IR(KBr)cm⁻¹:2520,2345,1490,1250

25 No.76: 2-[4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イルメチル)ピペラジノ]エチル [2-(2-ナフチル)エチル]エーテル・二塩酸塩

融点：241.5-245.5℃

IR(KBr)cm⁻¹:2362,1500,1448,1266

No.77: 1-[2-(2-ベンゾ[b]フラン-5-イルエトキシ)エチル]-4-(3-メトキシベンジル)ピペラジン・二塩酸塩

融点：218-220℃

IR(KBr)cm⁻¹:2432,1450,1262,1128

No.78: 1-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-3-(3-メトキシフェニル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール・塩酸塩

5 融点：123-124.5℃

IR(KBr)cm⁻¹:2383,1121,777

No.79: 2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエチル (2-{4-[(2-メチル-1,3-チアゾール-4-イル)メチル]ピペラジノ}エチル)エーテル・三塩酸塩

融点：210.5-212℃

10 IR(KBr)cm⁻¹:2983,2366,1439,1103,1051

No.80: {4-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]ピペラジノ}(3,4-ジメトキシフェニル)メタノン・塩酸塩

融点：190-191℃

IR(KBr)cm⁻¹:2557,1649,1229

15 No.81: {4-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]ピペラジノ}(3,4,5-トリメトキシフェニル)メタノン・塩酸塩

融点：146-148.5℃

IR(KBr)cm⁻¹:2582,1652,1426,1120

No.82: 1-{2-[2-(2-ナフチル)エトキシ]エチル}-4-(3,4,5-トリメトキシベンジル)ピ

20 ペラジン・二塩酸塩

融点：215-216.5℃ (分解)

IR(KBr)cm⁻¹:2431,1459,1426,1124

No.83: 2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエチル{2-[4-(2-チエニルメチル)ピペラジノ]エチル}エーテル・二塩酸塩

25 融点：234-235℃

IR(KBr)cm⁻¹:2979,2365,2345,1118

No.84: 1-{2-[2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)エトキシ]エチル}-4-(4-メトキシベンジル)ピペラジン・二塩酸塩

融点：241.5-242.5℃

IR(KBr)cm⁻¹:2366,1518,1490,1249

No.85: 1-[2-(2-ベンゾ[b]フラン-5-イルエトキシ)エチル]-4-(4-メトキシベンジル)ピペラジン・二塩酸塩

融点: 240-242°C

5 IR(KBr)cm⁻¹:2371,1518,1470,1129

No.86: 1-(4-メトキシベンジル)-4-[2-[2-(1-ナフチル)エトキシ]エチル]ピペラジン・二塩酸塩

融点: 247-247.5°C

IR(KBr)cm⁻¹:2390,1518,1251,1109

10 No.87: 1-[2-(2-ベンゾ[b]フラン-5-イルエトキシ)エチル]-4-(3,4,5-トリメトキシベンジル)ピペラジン・二塩酸塩

融点: 209-211°C

IR(KBr)cm⁻¹:2944,2517,1592,1467,1125

15 No.88: 1-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-4-(4-メトキシフェニル)ピペラジン・二塩酸塩

融点: 245-247°C

IR(KBr)cm⁻¹:2403,1518,1242,1038

No.89: 1-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-4-(3-(4-メトキシフェニル)プロピル)ピペラジン・二塩酸塩

20 融点: 238.5-240°C

IR(KBr)cm⁻¹:2344,1515,1449,1246,1114

No.90: 2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエチル (2-(4-イソプロピル)エチル)エーテル・二塩酸塩

融点: 196-198.5°C

25 IR(KBr)cm⁻¹:3386,2423,2363,1444

No.91: 1-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-4-(2,3,4-トリメトキシベンジル)ピペラジン・二塩酸塩

融点: 210.5-212°C

IR(KBr)cm⁻¹:2382,1442,1420,1102

No.92: 1-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-4-(3,4-ジメトキシフェネチル)ピペラジン・二塩酸塩

融点: 227-230°C

IR(KBr)cm⁻¹: 2370, 1517, 1260, 1147

5 実施例 7

実施例 5 (5)と同様にして得られた、2-(4-ベンズヒドリルピペラジノ)エチル (2-ベンゾ[b]フラン-5-イルエチル) エーテル 0.81g を酢酸エチル 30ml に溶解し、この溶液にフマル酸 0.20g を加え、室温で 2 時間攪拌する。析出晶を濾取し、イソプロパノールから再結晶すれば、2-(4-ベンズヒドリルピペラジノ)エチル (2-ベンゾ[b]フラン-5-イルエチル) エーテル・フマル酸塩 (No.93) 0.51g を得る。

10 融点: 153-154°C

IR(KBr)cm⁻¹: 2870, 1638, 1259, 1114

同様にして、次の化合物を得る。

No.94: 2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエチル (2-[4-[(E)-3-フェニル-2-プロペニル]-1,4-ジアゼバン-1-イル]エチル) エーテル・フマル酸塩

15 融点: 130°C

No.95: N-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-N-(1-ベンジルテトラヒドロ-1H-3-ピロリル)-N-エチルアミン・フマル酸塩

20 融点: アモルファス

実施例 8

実施例 5 (5)と同様にして得られた、1-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-3-(3-メトキシフェニル)ピロリジン 0.51g を酢酸エチル 10ml に溶解し、この溶液にシュウ酸 0.11g を加え、室温で 2 時間攪拌する。析出晶を濾取すれば、1-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-3-(3-メトキシフェニル)ピロリジン・シュウ酸塩 (No.96) 0.40g を得る。

25 融点: 130-133.5°C

IR(KBr)cm⁻¹: 2936, 1610, 1114, 702

同様にして、次の化合物を得る。

No.97: 2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエチル [2-[4-(5-フルオロベンゾ[d]イソオキ

サゾール-3-イル)ピペリジノ]エチル] エーテル・シュウ酸塩

融点：179.3-181.3℃

IR(KBr)cm⁻¹:1725,1615,1184,699

No.98: 2-ベンゾ[b]フラン-5-イルエチル [2-[4-(5-フルオロベンゾ[d]イソオキサ

5 ゾール-3-イル)ピペリジノ]エチル] エーテル・シュウ酸塩

融点：166.2-168.3℃

IR(KBr)cm⁻¹:1618,1184,1124,701

No.99: 2-[4-(5-フルオロベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)ピペリジノ]エチル [2-(2-ナフチル)エチル] エーテル・シュウ酸塩

10 融点：164-165℃

IR(KBr)cm⁻¹:3422,1618,1186

実施例 9(1)

2-[2-(6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)]エトキシ酢酸(No.5-35)0.8gおよび1-(4-メトキシベンジル)ピペラジンの二塩酸塩1.05gをN,N-ジメチルホルムアミド8mlに懸濁し、ジフェニルリン酸アジド0.81mlおよびトリエチルアミン1.75mlを加え、室温で18時間攪拌する。反応混合物に水10mlおよび酢酸エチル10mlを加え、有機層を分取する。水層を酢酸エチル5mlで抽出し、先に分取した有機層と合わせ、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下に溶媒を留去すれば、油状の2-[2-(6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]-1-[4-(4-メトキシベンジル)ピペラジノ]-1-エタノン(No.9-1)1.43gを得る。

NMR(CDCl₃) δ 値:2.0-2.6(4H,m),3.04(2H,t,J=6Hz),3.39(2H,s),3.3-4.0(6H,m)3.80(3H,s),4.16(2H,s),6.7-7.8(8H,m)

同様にして、次の化合物を得る。

No.9-2: 1-(4-ベンズヒドリルピペラジノ)-2-[2-(1-ナフチル)エトキシ]-1-エタノン

25 No.9-3: 2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-7-イルエトキシ)-1-[4-(4-メトキシベンジル)ピペラジノ]-1-エタノン

No.9-4: 2-[2-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)エトキシ]-1-[4-(4-メトキシベンジル)ピペラジノ]-1-エタノン

No.9-5: 2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルエトキシ)-1-[4-(4-メトキシベンジル)ピペ

ラジノ]-1-エタノン

No.9-6: 2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-6-イルエトキシ)-1-[4-(4-メトキシベンジル)ピペラジノ]-1-エタノン

No.9-7: 1-[4-(4-メトキシベンジル)ピペラジノ]-2-[2-(2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル)エトキシ]-1-エタノン

NMR(CDCl₃) δ 値:2.0-2.8(4H,m),2.96(3H,s),3.03(2H,t,J=6Hz),3.3-3.7(4H,m),3.34(2H,s),3.80(3H,s),3.7-3.9(2H,m),4.13(2H,s),6.7-7.0(2H,m),7.0-7.4(2H,m),7.6-7.9(2H,m),8.01(1H,brs)

No.9-8: 1-[4-(4-メトキシベンジル)ピペラジノ]-2-(フェネチルオキシ)-1-エタノン

10 NMR(CDCl₃) δ 値:2.0-2.6(4H,m),2.89(2H,t,J=6Hz),3.2-3.9(6H,m),3.40(2H,s),3.77(3H,s),4.10(2H,s),6.7-7.6(9H,m)

No.9-9: 2-[2-(2,3-ジヒドロ-1H-5-インデニル)エトキシ]-1-[4-(4-メトキシベンジル)ピペラジノ]-1-エタノン

15 NMR(CDCl₃) δ 値:1.7-2.5(6H,m),2.86(4H,t,J=7Hz),2.87(4H,t,J=7Hz),3.2-3.9(4H,m),3.41(2H,s),3.78(3H,s),4.12(2H,s),6.7-7.4(6H,m)

No.9-10: 2-[(2,4-ジクロロフェネチル)オキシ]-1-[4-(4-メトキシベンジル)ピペラジノ]-1-エタノン

No.9-11: 2-[(2,4-ジフルオロフェネチル)オキシ]-1-[4-(4-メトキシベンジル)ピペラジノ]-1-エタノン

20 No.9-12: 1-[4-(4-メトキシベンジル)ピペラジノ]-2-[2-(2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)エトキシ]-1-エタノン

NMR(CDCl₃) δ 値:2.1-2.5(4H,m),3.12(2H,t,J=6Hz),3.2-3.7(4H,m),3.35(2H,s),3.79(3H,s),3.92(2H,t,J=6Hz),4.16(2H,s),6.83(2H,d,J=8Hz),7.05(1H,s),7.15(2H,d,J=8Hz),7.3-7.6(3H,m),7.8-8.1(2H,m)

25 No.9-13: 1-[4-(4-メトキシベンジル)ピペラジノ]-2-[(3,4,5-トリメトキシフェニル)オキシ]-1-エタノン

No.9-14: 2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-2-イルエトキシ)-1-[4-(4-メトキシベンジル)ピペラジノ]-1-エタノン

NMR(CDCl₃) δ 値:2.0-2.7(4H,m),3.0-3.7(6H,m),3.45(2H,s),3.7-4.0(2H,m),3.80(3H,

s),4.19(2H,s),6.7-8.4(9H,m)

No.9-15: 2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-3-イルエトキシ)-1-[4-(4-メトキシベンジル)ピペラジノ]-1-エタノン

NMR(CDCl₃) δ 値:2.0-2.7(4H,m),3.10(2H,t,J=6Hz),3.3-3.7(4H,m),3.37(2H,s),3.7-3.9

(2H,m),3.80(3H,s),4.18(2H,s),6.7-8.1(9H,m)

実施例 9(2)

2-[2-(6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]-1-[4-(4-メトキシベンジル)ピペラジノ]-1-エタノン1.43gをジエチレングリコールジメチルエーテル14mlに溶解し、水素化ホウ素ナトリウム0.36gを加えた後、氷冷し、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体1.55mlを滴下する。次いで、室温で4時間攪拌した後、6mol/L塩酸5.24mlを滴下し、90~100°Cで40分間攪拌する。室温まで冷却し、水30mlおよびクロロホルム15mlを加え、5mol/L水酸化ナトリウム水溶液でpH13に調整した後、有機層を分取する。水層をクロロホルム7mlで抽出し、先に分取した有機層と合わせ、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー（溶離液:クロロホルム:アセトン=50:1~30:1）で精製すれば、油状の1-[2-[2-(6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]エチル]-4-(4-メトキシベンジル)ピペラジン0.78gを得る。

実施例 9(3)

1-[2-[2-(6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]エチル]-4-(4-メトキシベンジル)ピペラジン0.71gを酢酸エチル5mlに溶解し、室温で、2.28mol/L乾燥塩化水素-酢酸エチル溶液2.18mlを加える。次いで、エタノール3mlを加え、室温で6時間放置する。析出晶を濾取すれば、1-[2-[2-(6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エトキシ]エチル]-4-(4-メトキシベンジル)ピペラジン・二塩酸塩(No.100)0.73gを得る。

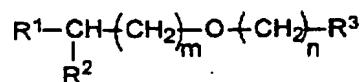
融点：237.5-240°C

IR(KBr)cm⁻¹:2336,1515,1456,1248

実施例 10

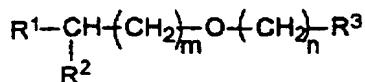
実施例9(2),(3)と同様にして、表F 1 および表F 2 の化合物を得る。

【表F 1】



| No. | R ¹ | R ² | m | n | R ³ |
|-----|----------------|----------------|---|---|----------------|
| 101 | | H | 1 | 2 | |
| 102 | | H | 1 | 2 | |
| 103 | | H | 1 | 2 | |
| 104 | | H | 1 | 2 | |
| 105 | | H | 1 | 2 | |
| 106 | | H | 1 | 2 | |

【表F 2】



| No. | R ¹ | R ² | m | n | R ³ |
|-----|----------------|----------------|---|---|----------------|
| 107 | | H | 1 | 2 | |
| 108 | | H | 1 | 2 | |
| 109 | | H | 1 | 2 | |
| 110 | | H | 1 | 2 | |
| 111 | | H | 1 | 2 | |
| 112 | | H | 1 | 2 | |
| 113 | | H | 1 | 2 | |
| 114 | | H | 1 | 2 | |

以下に、表F 1 および表F 2 の化合物名とその物性値を示す。

No.101: 2-(4-ベンズヒドリルピペラジノ)エチル [2-(1-ナフチル)エチル] エーテル・二塩酸塩

5 IR(KBr)cm⁻¹:2361,2211,1455,1124,774,705

No.102: 1-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-7-イルエトキシ)エチル]-4-(4-メトキシベンジル)ピペラジン・二塩酸塩

融点：233.1-234.8°C

IR(KBr)cm⁻¹:2421,1516,1257,1028

No.103: 1-[2-[2-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)エトキシ]エチル]-4-(4-メトキシベンジル)ピペラジン・二塩酸塩

5 融点：216.5-218.5°C

IR(KBr)cm⁻¹:2367,1509,1256,1072

No.104: 1-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-4-イルエトキシ)エチル]-4-(4-メトキシベンジル)ピペラジン・二塩酸塩

融点：236.5-238°C

10 IR(KBr)cm⁻¹:2375,1517,1251,763

No.105: 1-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-6-イルエトキシ)エチル]-4-(4-メトキシベンジル)ピペラジン・二塩酸塩

融点：235-236.5°C

IR(KBr)cm⁻¹:2373,1614,1517,1251

15 No.106: 5-(2-[2-[4-(4-メトキシベンジル)ピペラジノ]エトキシ]エチル)-2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール・二塩酸塩

融点：242.5-243.5°C

IR(KBr)cm⁻¹:2367,1517,1255

No.107: 1-(4-メトキシベンジル)-4-[2-(フェネチルオキシ)エチル]ピペラジン・二塩酸塩

20 酸塩

融点：223-225°C

IR(KBr)cm⁻¹:2376,1517,1250,1034

No.108: 1-[2-[2-(2,3-ジヒドロ-1H-5-インデニル)エトキシ]エチル]-4-(4-メトキシベンジル)ピペラジン・二塩酸塩

25 融点：234-236°C

IR(KBr)cm⁻¹:2370,1517,1250,1125

No.109: 1-[2-[(2,4-ジクロロフェネチル)オキシ]エチル]-4-(4-メトキシベンジル)ピペラジン・二塩酸塩

融点：220-222°C (分解)

IR(KBr)cm⁻¹:2362,1514,1475,1248

No.110: 1-{2-[(2,4-ジフルオロフェネチル)オキシ]エチル}-4-(4-メトキシベンジル)ピペラジン・二塩酸塩

融点: 223-225.5°C (分解)

5 IR(KBr)cm⁻¹:2363,1614,1507,1251,1127

No.111: 4-(2-{2-[4-(4-メトキシベンジル)ピペラジノ]エトキシ}エチル)-2-フェニル-1,3-チアゾール・二塩酸塩

融点: 230-231°C (分解)

IR(KBr)cm⁻¹:2365,1516,1439,1254

10 No.112: 1-(4-メトキシベンジル)-4-{2-[(3,4,5-トリメトキシフェネチル)オキシ]エチル}ピペラジン・二塩酸塩

融点: 219-220.5°C

IR(KBr)cm⁻¹:2416,1588,1514,1245,1121

15 No.113: 1-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-2-イルエトキシ)エチル]-4-(4-メトキシベンジル)ピペラジン・二塩酸塩

融点: 244.5-245.5°C (分解)

IR(KBr)cm⁻¹:2387,1518,1251

No.114: 1-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-3-イルエトキシ)エチル]-4-(4-メトキシベンジル)ピペラジン・二塩酸塩

20 融点: 230-230.5°C

IR(KBr)cm⁻¹:2368,1516,1250

実施例 1 1 (1)

3-ベンゾ[b]チオフェン-5-イル-1-プロパノール0.3gをトルエン1mlおよび50%(W/V)水酸化ナトリウム水溶液1.5mlに懸濁し、この懸濁液に1-(2-クロロエチル)-4-(4-メトキシベンジル)ピペラジン・二塩酸塩0.75gおよび硫酸水素テトラn-ブチルアンモニウム0.05gを加え、6時間還流する。反応混合物を水10mlおよび酢酸エチル10mlの混合液中に導入した後、有機層を分取する。さらに水層を酢酸エチル5mlで抽出し、先に分取した有機層と合わせて飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラ

ラフィー (溶離液; n-ヘキサン:酢酸エチル=1:1~クロロホルム:メタノール=2:0:1) で精製すれば、油状の1-[2-(3-ベンゾ[b]チオフェン-5-イル-1-プロポキシ)エチル]-4-(4-メトキシベンジル)ピペラジン0.65gを得る。

実施例 1 1 (2)

5 1-[2-(3-ベンゾ[b]チオフェン-5-イル-1-プロポキシ)エチル]-4-(4-メトキシベンジル)ピペラジン0.65gをエタノール5mlに溶解し、この溶液に2.3mol/L乾燥塩化水素-酢酸エチル溶液1.3mlを加え、室温で1時間攪拌する。析出晶を濾取すれば、1-[2-(3-ベンゾ[b]チオフェン-5-イル-1-プロポキシ)エチル]-4-(4-メトキシベンジル)ピペラジン・二塩酸塩(No.115)0.40gを得る。

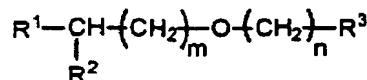
10 融点: 230-234.5°C

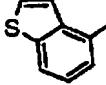
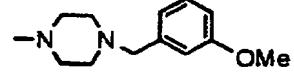
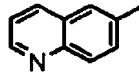
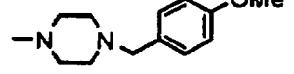
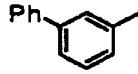
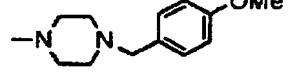
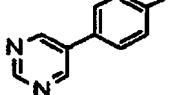
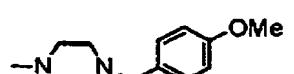
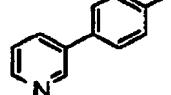
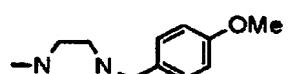
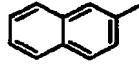
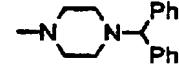
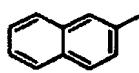
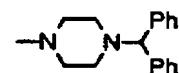
IR(KBr)cm⁻¹:2370,1516,1438,1252,1029

実施例 1 2

実施例11(1),(2)と同様にして、表Gの化合物を得る。

【表G】



| No. | R ¹ | R ² | m | n | R ³ |
|-----|---|----------------|---|---|---|
| 116 |  | H | 1 | 2 |  |
| 117 |  | H | 1 | 2 |  |
| 118 |  | H | 1 | 2 |  |
| 119 |  | H | 1 | 2 |  |
| 120 |  | H | 1 | 2 |  |
| 121 |  | H | 4 | 2 |  |
| 122 |  | H | 2 | 2 |  |

以下に、表Gの化合物名とその物性値を示す。

No.116: 1-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-7-イルエトキシ)エチル]-4-(3-メトキシベンジル)ピペラジン・二塩酸塩

5 融点: 228.4-230.4°C

IR(KBr)cm⁻¹:2424,1451,1437,1270

No.117: 6-(2-[4-(4-メトキシベンジル)ピペラジノ]エトキシ)エチル)キノリン・二塩酸塩

融点: 228-230°C

10 IR(KBr)cm⁻¹:3406,2365,1612,1516,1255

No.118: 1-(4-メトキシベンジル)-4-[2-(ビフェニル-3-イル)エトキシ]エチル)ピペラジン・二塩酸塩

融点: 235.5-236.5°C

IR(KBr)cm⁻¹:2365,1516,1256,756

No.119: 1-(4-メトキシベンジル)-4-(2-[[4-(5-ピリミジル)フェネチル]オキシ]エチル)ピペラジン・三塩酸塩

融点: 245-247.5°C

IR(KBr)cm⁻¹:2366,1613,1516,1252

5 No.120: 1-(4-メトキシベンジル)-4-(2-[[4-(3-ピリジル)フェネチル]オキシ]エチル)ピペラジン・三塩酸塩

融点: 245.5-248°C

IR(KBr)cm⁻¹:2362,1614,1516,1266

10 No.121: 2-(4-ベンズヒドリルピペラジノ)エチル [5-(2-ナフチル)ベンチル]エーテル・二塩酸塩

融点: 186.5-188.5°C

IR(KBr)cm⁻¹:3420,2934,2360,1456,706

No.122: 2-(4-ベンズヒドリルピペラジノ)エチル [3-(2-ナフチル)プロピル]エーテル・二塩酸塩

15 融点: 186-188°C

IR(KBr)cm⁻¹:3421,2344,1456,1125,704

実施例 1 3

2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イル-1-エタノール11.7gをトルエン60mlおよび50%(W/V)水酸化ナトリウム水溶液60mlに懸濁し、この懸濁液に4-[2-[(メチルスルホニル)オキシ]エチル]-1-ピペラジンカルボン酸tert-ブチルエステル26.37gおよび硫酸水素テトラn-ブチルアンモニウム3.35gを加え、3時間還流する。反応混合物をトルエン120mlおよび水200mlの混合溶液中に導入し、有機層を分取する。さらに、水層をトルエン40mlで抽出し、先に分取した有機層と合わせて、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水炭酸カリウムで乾燥する。減圧下に溶媒を留去すれば、4-[2-(ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチルエステル(No.123)37.87gを得る。

実施例 1 4

実施例13と同様にして、次の化合物を得る。

No.124: 4-[2-(2-ナフチル)エトキシ]エチル]-1-ピペラジンカルボン酸 tert-ブチ

ルエステル

No.125: 4-[2-(ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-1-ピペリジンカルボン酸 *tert*-ブチルエステル

NMR(CDCl₃) δ 値:0.7-1.9(6H,m),1.45(9H,s),2.3-2.8(3H,m),2.97(2H,t,J=7Hz),3.46(2H,t,J=6Hz),3.66(2H,t,J=7Hz),3.8-4.2(2H,m),7.0-7.9(5H,m)

実施例 15

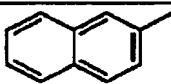
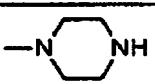
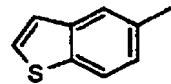
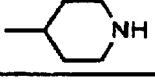
4-[2-(ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-1-ピペラジンカルボン酸 *tert*-ブチルエステル0.47gに1.86mol/L乾燥塩化水素-エタノール溶液3.88mlを加える。室温で1日放置後、析出晶を濾取すれば、2-(ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エチル(2-ピペラジノエチル)エーテル・二塩酸塩(No.126)0.35gを得る。

IR(KBr)cm⁻¹:3448,2714,1590,1125,703

実施例 16

実施例15と同様にして、表Hの化合物を得る。

【表H】

| No. | R ¹ | R ² | $R^1-CH\left(\frac{CH_2}{R^2}\right)_m-O-\left(CH_2\right)_n-R^3$ | | R ³ |
|-----|---|----------------|---|---|---|
| | | | m | n | |
| 127 |  | H | 1 | 2 |  |
| 128 |  | H | 1 | 2 |  |

以下に、表Hの化合物名とその物性値を示す。

No.127: 2-(2-ナフチル)エチル (2-ピペラジノエチル) エーテル

IR(KBr)cm⁻¹:3438,2398,1648,1428,1126

No.128: 2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエチル [2-(4-ピペリジル)エチル] エーテル

NMR(CDCl₃) δ 値:1.3-2.0(6H,m),2.4-3.0(3H,m),2.89(2H,t,J=7Hz),3.2-3.5(4H,m),3.6-6(2H,t,J=7Hz),7.1-7.9(5H,m),9.40(1H,brs)

実施例 17

2-(ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エチル (2-ピペラジノエチル) エーテル・二塩酸塩

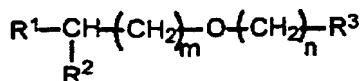
1.0gをN,N-ジメチルホルムアミド10mlに溶解し、この溶液に3-メトキシ安息香酸0.50gを加える。この混合物に、ジフェニルリン酸アジド0.71mlおよびトリエチルアミン1.92mlを、順次滴下し、室温で1時間攪拌する。反応混合物に、酢酸エチル10mlおよび冰水10mlを加えた後、有機層を分取する。さらに、水層を酢酸エチル5mlで抽出し、抽出液を先に分取した有機層と合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水炭酸カリウムで乾燥する。減圧下に溶媒を留去すれば、[4-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]ピペラジノ](3-メトキシフェニル)メタノン(No.129)0.71gを得る。

同様にして、表I 1 および表I 2 の化合物を得る。

10 【表I 1】

| No. | R ¹ | R ² | m | n | $R^1-CH(CH_2)_m-O-(CH_2)_n-R^3$ |
|-----|----------------|----------------|---|---|---------------------------------|
| | | | | | |
| 130 | | H | 1 | 2 | |
| 131 | | H | 1 | 2 | |
| 132 | | H | 1 | 2 | |
| 133 | | H | 1 | 2 | |
| 134 | | H | 1 | 2 | |
| 135 | | H | 1 | 2 | |

【表I 2】



| No. | R ¹ | R ² | m | n | R ³ |
|-----|----------------|----------------|---|---|----------------|
| 136 | | H | 1 | 2 | |
| 137 | | H | 1 | 2 | |
| 138 | | H | 1 | 2 | |
| 139 | | H | 1 | 2 | |

以下に、表 I 1 および表 I 2 の化合物名とその物性値を示す。

No.130: (3-フルオロフェニル)(4-{2-[2-(2-ナフチル)エトキシ]エチル}ピペラジノ)メタノン

5 No.131: {4-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]ピペラジノ}(3,4-ジメトキシフェニル)メタノン

NMR(CDCl₃) δ 値:2.3-2.6(8Hm),2.60(2H,t,J=4Hz),3.00(2H,t,J=6Hz),3.58(2H,t,J=4Hz),3.72(2H,t,J=6Hz),3.91(6H,s),6.8-7.9(8H,m)

10 No.132: {4-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]ピペラジノ}(3-フルオロフェニル)メタノン

NMR(CDCl₃) δ 値:2.0-4.2(16H,m),6.8-8.2(9H,m)

No.133: {4-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]ピペラジノ}(2,4-ジメトキシフェニル)メタノン

15 No.134:(3,4-ジメトキシフェニル)(4-{2-[2-(2-ナフチル)エトキシ]エチル}ピペラジノ)メタノン

No.135: (2,4-ジメトキシフェニル)(4-{2-[2-(2-ナフチル)エトキシ]エチル}ピペラジノ)メタノン

No.136: {4-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]ピペラジノ}(4-ヒドロキシフェニル)メタノン

NMR(CDCl₃) δ 値:2.3-3.1(8H,m),3.4-3.9(8H,m),6.7-8.1(9H,m)

No.137: {4-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]ピペラジノ}(3,5-ジメトキシフェニル)メタノン

No.138: (4-メトキシフェニル)(4-{2-[2-(2-ナフチル)エトキシ]エチル}ピペラジノ)メタノン

NMR(CDCl₃) δ 値:2.3-3.6(4H,m),2.60(2H,t,J=6Hz),3.02(2H,t,J=6Hz),3.4-3.8(8H,m),3.85(3H,s),6.8-7.0(2H,m),7.1-7.5(5H,m),7.6-7.9(4H,m)

No.139: {4-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]ピペラジノ}(4-メトキシフェニル)メタノン

NMR(CDCl₃) δ 値:2.3-2.6(4H,m),2.59(2H,t,J=6Hz),2.99(2H,t,J=6Hz),3.4-3.8(8H,m),3.84(3H,s),6.8-7.0(2H,m),7.1-7.5(5H,m),7.6-7.9(2H,m)

実施例 1 8

{4-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]ピペラジノ}(4-メトキシフェニル)メタノンを、実施例 5(6)と同様にして、{4-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]ピペラジノ}(4-メトキシフェニル)メタノン・塩酸塩(No.140)を得る。

融点：159-160℃

IR(KBr)cm⁻¹:2426,1635,1247

同様にして、次の化合物を得る。

No.141: (4-メトキシフェニル)(4-{2-[2-(2-ナフチル)エトキシ]エチル}ピペラジノ)メタノン・塩酸塩

融点：159-161℃

IR(KBr)cm⁻¹:2424,1633,1460,1422,1249

実施例 1 9(1)

{4-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]ピペラジノ}(3-メトキシフェニル)メタノン0.71gをテトラヒドロフラン9mlに溶解し、この溶液に、水素化ホウ素ナトリウム0.32gおよび三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体1.36mlを加

える。この混合物を5時間15分還流する。室温に冷却した後、6mol/L塩酸5mlを加えた後、30分還流する。室温に冷却した後、酢酸エチル20mlを加え、5mol/L水酸化ナトリウム水溶液でpH10.5に調整した後、有機層を分取する。さらに、水層を酢酸エチル5mlで抽出し、抽出液を先に分取した有機層と合わせて、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水炭酸カリウムで乾燥する。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー（溶出液：クロロホルム：メタノール=50:0~40:1）で精製すれば、油状の1-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-4-(3-メトキシベンジル)ピペラジン0.49gを得る。

実施例 19 (2)

10 1-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-4-(3-メトキシベンジル)ピペラジンを、実施例 3 (3)と同様にして、1-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-4-(3-メトキシベンジル)ピペラジン・二塩酸塩(No.142)を得る。

融点：230-232°C

IR(KBr)cm⁻¹:2360,1457,1269,1128,702

15 実施例 20

実施例19(1),(2)と同様にして、表Jの化合物を得る。

【表J】

| No. | R^1 | R^2 | m | n | R^3 |
|-----|-------|-------|---|---|---|
| | | | | | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{R}^3$ |
| 143 | | H | 1 | 2 | |
| 144 | | H | 1 | 2 | |
| 145 | | H | 1 | 2 | |
| 146 | | H | 1 | 2 | |
| 147 | | H | 1 | 2 | |
| 148 | | H | 1 | 2 | |
| 149 | | H | 1 | 2 | |

以下に、表Jの化合物名とその物性値を示す。

No.143: 1-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-4-(2,4-ジメトキシベンジル)ピペラジン・二塩酸塩

5 融点: 202-204°C

IR(KBr)cm⁻¹:2367,1616,1128

No.144: 2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエチル {2-[4-(3-フルオロベンジル)ピペラジノ]エチル} エーテル・二塩酸塩

融点: 238-243°C

10 IR(KBr)cm⁻¹:2366,1447,1127,702

No.145: 1-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-4-(3,4-ジメトキシベンジル)ピペラジン・二塩酸塩

融点: 247-249°C

IR(KBr)cm⁻¹: 2362, 1269, 1160, 1026

5 No.146: 1-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-4-(3,5-ジメトキシベンジル)ピペラジン・二塩酸塩

融点: 203-204°C

IR(KBr)cm⁻¹: 2368, 1599, 1202, 1152

10 No.147: 2-[4-(3-フルオロベンジル)ピペラジノ]エチル [2-(2-ナフチル)エチル]エーテル・二塩酸塩

融点: 250.5-253.5°C

IR(KBr)cm⁻¹: 2361, 1450, 1103, 749

No.148: 1-(3,4-ジメトキシベンジル)-4-[2-(2-ナフチル)エトキシ]エチル|ピペラジン・二塩酸塩

15 融点: 258.5-260°C

IR(KBr)cm⁻¹: 3383, 2619, 1621, 1215

No.149: 1-(2,4-ジメトキシベンジル)-4-[2-(2-ナフチル)エトキシ]エチル|ピペラジン・二塩酸塩

融点: 186-187°C

20 IR(KBr)cm⁻¹: 2366, 1269, 1100, 1027

実施例 2 1

実施例19(1)と同様にして得られた化合物を実施例8と同様にして、次の化合物を得る。

25 No.150: 4-((4-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]ピペラジノ)メチル)フェノール・シュウ酸塩

融点: 200-202.5°C (分解)

IR(KBr)cm⁻¹: 3396, 2550, 1616, 1179, 1116

No.151: 4-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-1-(3-メトキシベンジル)ピペラジン・シュウ酸塩

融点：189.3-190.4℃

IR(KBr)cm⁻¹:1734,1470,1114

実施例 2 2 (1)

2-(ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)エチル (2-ピペラジノエチル) エーテル・二塩酸塩 0.7gをN,N-ジメチルホルムアミド7.0mlに溶解し、この溶液に塩化4-クロロベンジル0.34gおよび無水炭酸カリウム0.88gを加え、50℃で1.5時間攪拌する。反応混合物を酢酸エチル10mlおよび冰水10mlの混合液中に導入し、有機層を分取する。さらに水層を酢酸エチル5mlで抽出し、抽出液を先に分取した有機層と合わせて、飽和食塩水で洗浄後、無水炭酸カリウムで乾燥する。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー（溶出液：クロロホルム～クロロホルム：エタノール=50:1）で精製すれば、油状の2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエチル {2-[4-(4-クロロベンジル)ピペラジノ]エチル} エーテル0.49gを得る。

実施例 2 2 (2)

2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエチル {2-[4-(4-クロロベンジル)ピペラジノ]エチル} エーテルを、実施例 3 (3)と同様にして、2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエチル {2-[4-(4-クロロベンジル)ピペラジノ]エチル} エーテル・二塩酸塩(No.152)を得る。

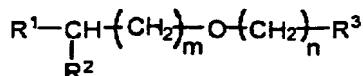
融点：236-238℃

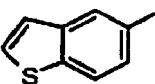
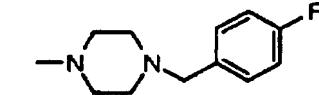
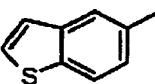
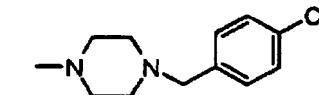
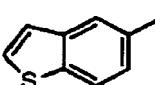
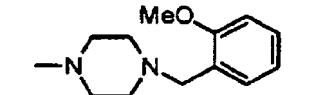
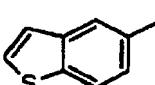
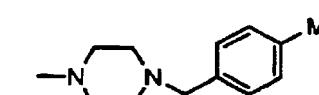
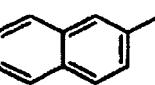
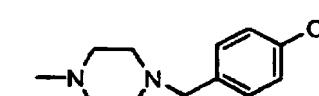
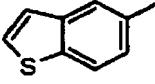
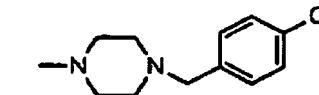
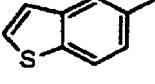
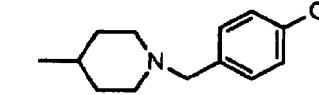
IR(KBr)cm⁻¹:2361,1127,704

20 実施例 2 3

実施例22(1),(2)と同様にして、表Kの化合物を得る。

【表K】



| No. | R ¹ | R ² | m | n | R ³ |
|-----|---|----------------|---|---|---|
| 153 |  | H | 1 | 2 |  |
| 154 |  | H | 1 | 2 |  |
| 155 |  | H | 1 | 2 |  |
| 156 |  | H | 1 | 2 |  |
| 157 |  | H | 1 | 2 |  |
| 158 |  | H | 1 | 2 |  |
| 159 |  | H | 1 | 2 |  |

以下に、表Kの化合物名とその物性値を示す。

No.153: 2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエチル [2-[4-(4-フルオロベンジル)ピペラジノ]エチル] エーテル

5 融点: 173-175°C

IR(KBr)cm⁻¹:2361,1606,1514,1228

No.154: 4-([4-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]ピペラジノ]メチル)ベンゾニトリル・二塩酸塩

融点: 242-244°C

10 IR(KBr)cm⁻¹:2364,1446,1127

No.155: 1-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-4-(2-メトキシベンジル)ピペラジン・二塩酸塩

融点: 169-172°C

IR(KBr)cm⁻¹: 2361, 1436, 1264, 1122

5 No.156: 2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエチル {2-[4-(4-メチルベンジル)ピペラジノ]エチル} エーテル・二塩酸塩

融点: 246-248°C

IR(KBr)cm⁻¹: 2359, 1444, 1126

10 No.157: 1-(4-メトキシベンジル)-4-{2-[2-(2-ナフチル)エトキシ]エチル}ピペラジン・二塩酸塩

融点: 235-236°C

IR(KBr)cm⁻¹: 2374, 1518, 1268, 1250

No.158: 2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエチル {2-[4-(4-クロロベンジル)ピペラジノ]エチル} エーテル・二塩酸塩

15 融点: 234-236°C

IR(KBr)cm⁻¹: 2366, 1446, 1127, 702

No.159: 4-[2-(2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルエトキシ)エチル]-1-(4-メトキシベンジル)ピペリジン・塩酸塩

融点: 138-139.2°C

20 IR(KBr)cm⁻¹: 2930, 1516, 1252, 1116, 830

参考例 1

(1) 60%(W/W)水素化ナトリウム1.41gをテトラヒドロフラン40mlに懸濁し、この懸濁液に10°Cでジエチルホスホノ酢酸エチル6.67mlを滴下した後、10°Cで45分間攪拌する。次いで、この反応混合物に5~10°Cで2-ナフトアルデヒドのテトラヒドロフラン溶液15mlを滴下した後、10°Cで30分間攪拌する。反応混合物に水50mlおよび酢酸エチル50mlを加え、有機層を分取する。分取した有機層を水および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下に溶媒を留去すれば、無色結晶の(E)-3-(2-ナフチル)-2-プロペン酸エチル6.97gを得る。

NMR(CDCl₃) δ 値: 1.36(3H, t, J=7Hz), 4.29(2H, q, J=7Hz), 6.54(1H, d, J=16Hz), 7.3-8.1(7

H,m)

(2) (E)-3-(2-ナフチル)-2-プロパン酸エチル6.15gをエタノール60mlに溶解し、5%(W/W)パラジウム-炭素0.62gを加え、水素雰囲気下、室温で5時間攪拌する。次いで、反応混合物を濾過し、得られた濾液から減圧下に溶媒を留去すると、油状の3-(2-ナフチル)プロパン酸エチル6.81gを得る。

NMR(CDCl₃) δ 値: 1.22(3H,t,J=7Hz), 2.70(2H,t,J=7Hz), 3.11(2H,t,J=7Hz), 4.13(2H,q,J=7Hz), 7.2-8.0(7H,m)

(3) 3-(2-ナフチル)プロパン酸エチル0.34gをテトラヒドロフラン5mlに溶解し、この溶液に氷冷下、水素化リチウムアルミニウム0.08gを加え、氷冷下で1時間、さらに室温で30分間攪拌する。この反応液に氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液0.4mlを滴下し、次いで、硫酸ナトリウムを加え、室温で30分間攪拌する。反応混合物から不溶物を濾去し、減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液:n-ヘキサン～n-ヘキサン:酢酸エチル=20:1)で精製すれば、油状の3-(2-ナフチル)-1-プロパノール0.24g(No.S1-1)を得る。

NMR(CDCl₃) δ 値: 1.7-2.4(3H,m), 2.83(2H,t,J=7Hz), 3.65(2H,t,J=7Hz), 7.2-8.0(7H,m)
同様にして、以下の化合物を得る。

No.S1-2: 3-ベンゾ[b]チオフェン-5-イル-1-プロパノール

NMR(CDCl₃) δ 値: 1.4-2.1(3H,m), 2.80(2H,t,J=7Hz), 3.64(2H,t,J=7Hz), 6.8-8.0(5H,m)

参考例 2 (1)

3-(2-ナフチル)プロパン酸エチルエステル6.5gをテトラヒドロフラン65mlに溶解し、-70°Cで1.0Mの水素化ジイソブチルアルミニウムトルエン溶液31.7mlを20分間要して滴下した後、同温度で1時間攪拌する。反応混合物に氷水100mlおよび酢酸エチル50mlを加え、6mol/L塩酸水溶液でpH1.0に調整した後、有機層を分取する。分取した有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液:n-ヘキサン:酢酸エチル=10:1～5:1)で精製すれば、油状の3-(2-ナフチル)-2-プロパノール3.57gを得る。

IR(ニードル)cm⁻¹: 3053, 1724, 817, 747

参考例 2 (2)

3-(2-ナフチル)-2-プロパノールを用いて、参考例1(2)、(3)と同様にして5-(2-ナフチル)-1-ペンタノール(No.S2-1)を得る。

NMR(CDCl₃) δ 値:0.7-2.0(7H,m),2.80(2H,t,J=7Hz),3.63(2H,t,J=6Hz),6.8-8.0(7H,m)

参考例3(1)

5 窒素雰囲気下、(メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロリド75.0gをテトラヒドロフラン750mlに懸濁し、この懸濁液にジイソプロピルアミン30.7mlを加えた後、-50℃で1.61Mのn-ブチルリチウム-ヘキサン溶液136mlを滴下し、室温で30分間攪拌する。次いで、反応混合物に-50℃でベンゾ[b]チオフェン-5-カルボアルデヒド26.1gをテトラヒドロフラン100mlに溶解した溶液を滴下した後、室温で一晩放置する。反応混合物を水1000mlおよび酢酸エチル1000mlの混合液中に導入し、有機層を分取する。さらに水層を酢酸エチル200mlで抽出し、先に分取した有機層と合わせて減圧下に溶媒を留去する。得られた残留物に酢酸エチル500mlおよび飽和食塩水500mlを加え、有機層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(溶離液:n-ヘキサン～n-ヘキサン:酢酸エチル=20:1)で精製すれば、油状の2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イル-1-エテニルメチルエーテル38.0gを得る。

NMR(CDCl₃) δ 値:3.48(1.5H,s),3.55(1.5H,s),5.15(0.5H,d,J=7Hz),5.67(0.5H,brs),5.82(0.5H,brs),5.94(0.5H,d,J=7Hz),6.8-7.3(2H,m),7.3-8.0(3H,m)

参考例3(2)

20 2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イル-1-エテニルメチルエーテル37.8gをジオキサン270mlおよび水190mlの混合液に懸濁し、この懸濁液に硫酸1.95gを加え、50分間還流する。さらに、反応混合物に硫酸1.95gを加え、1時間20分還流する。次いで、反応混合物を水1250mlおよび酢酸エチル1000mlの混合液中に導入し、有機層を分取する。さらに水層を酢酸エチル100mlで抽出し、先に分取した有機層と合わせて飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下に溶媒を留去すれば、2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルアセトアルデヒド34.8gを得る。

参考例3(3)

2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イルアセトアルデヒド34.7gをメタノール175mlに溶解し、この溶液に氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム1.87gを分割添加し、氷冷下で1時

間攪拌する。反応混合物を水250mlおよび酢酸エチル200mlの混合液中に導入し、6 mol/L 塩酸でpH2.0に調整した後、有機層を分取する。さらに水層を酢酸エチル40mlで抽出し、先に分取した有機層と合わせて飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥する。減圧下に溶媒を留去し、得られた残留物をエチルエーテルおよびn-ヘキサンの混合液で再結晶すれば、2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イル-1-エタノール17.0gを得る。さらに、再結晶残液をカラムクロマトグラフィー(溶離液: n-ヘキサン: 酢酸エチル=5:1~2:1)で精製すれば、2-ベンゾ[b]チオフェン-5-イル-1-エタノール(No.S3-1)9.5gを得る。

NMR(CDCl₃) δ 値: 2.93(1H,brs), 3.00(2H,t,J=7Hz), 3.85(2H,t,J=7Hz), 7.0-7.5(3H,m), 7.5-8.0(2H,m)

参考例3(1)、(2)、(3)と同様にして、以下の化合物を得る。

No.S3-2: 2-ベンゾ[b]チオフェン-6-イル-1-エタノール

NMR(CDCl₃) δ 値: 1.69(1H,brs), 2.95(2H,t,J=6Hz), 3.87(2H,t,J=6Hz), 7.1-7.5(3H,m), 7.6-7.9(2H,m)

No.S3-3: 2-ベンゾ[b]チオフェン-4-イル-1-エタノール

NMR(CDCl₃) δ 値: 1.60(1H,brs), 3.21(2H,t,J=7Hz), 3.94(2H,brs), 7.1-7.9(5H,m)

No.S3-4: 2-ベンゾ[b]チオフェン-7-イル-1-エタノール

NMR(CDCl₃) δ 値: 1.52(1H,brs), 3.16(2H,t,J=6Hz), 4.02(2H,t,J=6Hz), 7.0-8.0(5H,m)

No.S3-5: 2-ベンゾ[b]チオフェン-3-イル-1-エタノール

NMR(CDCl₃) δ 値: 1.90(1H,brs), 3.11(2H,t,J=6Hz), 3.95(2H,t,J=6Hz), 7.0-7.6(2H,m), 7.21(1H,s), 7.6-8.0(2H,m)

No.S3-6: 2-ベンゾ[b]チオフェン-2-イル-1-エタノール

NMR(CDCl₃) δ 値: 2.03(1H,brs), 3.13(2H,t,J=6Hz), 3.92(2H,t,J=6Hz), 7.09(1H,s), 7.1-7.5(2H,m), 7.5-8.1(2H,m)

No.S3-7: 2-(6-フルオロベンゾ[b]チオフェン-5-イル)-1-エタノール

NMR(CDCl₃) δ 値: 1.45(1H,brs), 3.03(2H,t,J=6Hz), 3.8-4.1(2H,m), 7.1-7.8(5H,m)

No.S3-8: 2-(1-ナフチル)-1-エタノール

No.S3-9: 2-(6-キノリル)-1-エタノール

NMR(CDCl₃) δ 値: 2.40(1H,brs), 3.05(2H,t,J=6Hz), 3.98(2H,t,J=6Hz), 7.2-8.2(5H,m), 8.

80(1H,dd,J=4Hz,J=1Hz)

No.S3-10: 2-(2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-5-イル)-1-エタノール

NMR(CDCl₃) δ 値:2.80(3H,s),3.00(2H,t,J=6Hz),3.93(2H,t,J=6Hz),7.2(1H,m),7.6-7.9(2H,m)

5 No.S3-11: 2-(2,3-ジヒドロ-1H-5-インデニル)-1-エタノール

NMR(CDCl₃) δ 値:1.48(1H,s),1.8-2.3(2H,m),2.7-3.1(6H,m),3.84(2H,t,J=6Hz),6.9-7.3(3H,m)

No.S3-12: 2-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシン-6-イル)-1-エタノール

NMR(CDCl₃) δ 値:2.04(1H,brs),2.75(2H,t,J=7Hz),3.80(2H,t,J=7Hz),4.23(4H,s),6.6-7.

10 0(3H,m)

No.S3-13: 2-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-1-エタノール

NMR(CDCl₃) δ 値:1.55(1H,brs),2.78(2H,t,J=7Hz),3.81(2H,t,J=7Hz),5.92(2H,s),7.6-7.9(3H,m)

No.S3-14: 2-(ビフェニル-3-イル)-1-エタノール

15 NMR(CDCl₃) δ 値:1.52(1H,brs),2.94(2H,t,J=6Hz),3.92(2H,t,J=6Hz),7.1-7.8(9H,m)

No.S3-15: 2-[4-(3-ピリジル)フェニル]-1-エタノール

NMR(CDCl₃) δ 値:1.73(1H,brs),2.94(2H,t,J=6Hz),3.92(2H,t,J=6Hz),7.0-8.0(6H,m),8.56(1H,dd,J=5Hz,J=1Hz),8.79(1H,d,J=1Hz)

No.S3-16: 2-[4-(5-ピリミジニル)フェニル]-1-エタノール

20 NMR(CDCl₃) δ 値:1.76(1H,t,J=7Hz),2.95(2H,t,J=7Hz),3.93(2H,td,J=7Hz,J=7Hz),7.2-7.8(4H,m),8.91(2H,s),9.17(1H,s)

No.S3-17: 2-(2-フェニル-1,3-チアゾール-4-イル)-1-エタノール

製剤例 1

25 2-[2-(4-ベンズヒドリルピペラジノ)エトキシ]-1-(ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)-1-エタノール・二塩酸塩11.5g、部分アルファ化デンプン97g(スター1500:日本カラコン)、乳糖188.5g(タブレトーズ:メグレ)および32メッシュの篩にて篩過したステアリン酸マグネシウム3gを高速攪拌型造粒機(VG-01:パウレック)に投入し、ブレード回転数600rpm、チョッパー回転数3200rpmにて10分間混合する。混合粉末を1号カプセルに1カプセルあたり300mgになるように充填し、カプセル剤を得る。

製剤例 2

製剤例 1 と同様にして、2-(4-ベンズヒドリルピペラジノ)エチル(2-ベンゾ[b]フラン-5-イルエチル)エーテル・フマル酸塩のカプセル剤を得る。

製剤例 3

5 2-[2-(4-ベンズヒドリルピペラジノ)エトキシ]-1-(ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)-1-エタノール・二塩酸塩23gおよび乳糖66g(タブレトーズ:メグレ)を混合し、16メッシュの篩いを装着したパワーミル(PS-04S:ダルトン)で篩過する。この篩過末に乳糖12
10 0g、結晶セルロース120g(アビセル:旭化成)およびコーンスター $\text{\textcircled{c}}$ 67gを添加し、5分間混合する。混合末に32メッシュで篩過したステアリン酸マグネシウム4gを添加し、さらに5分間混合し、打錠用粉末を得る。この粉末を直径7.5mmの杵により、ロータリー打錠機(HP-18:畠鉄工)で1錠重量200mgになるよう打錠し錠剤を得る。

製剤例 4

製剤例 3 と同様にして、2-(4-ベンズヒドリルピペラジノ)エチル(2-ベンゾ[b]フラン-5-イルエチル)エーテル・フマル酸塩の錠剤を得る。

15 製剤例 5

2-[2-(4-ベンズヒドリルピペラジノ)エトキシ]-1-(ベンゾ[b]チオフェン-5-イル)-1-エタノール・二塩酸塩1.15gを局方生理食塩液10リットルに溶解する。この溶液を0.22 μm のメンブランフィルターで濾過し、滅菌したガラス瓶に100mlづつ分注する。ついで、ゴム栓で閉塞した後、アルミキャップで巻き締めし注射剤を得る。

20 製剤例 6

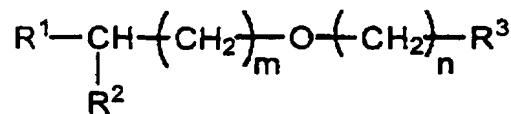
製剤例 5 と同様にして、2-(4-ベンズヒドリルピペラジノ)エチル(2-ベンゾ[b]フラン-5-イルエチル)エーテル・フマル酸塩の注射を得る。

産業上の利用可能性

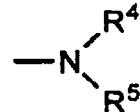
本発明化合物は、優れたカルシウム拮抗作用を発揮することから、虚血性脳障害、25 神経変性疾患、循環器疾患、精神疾患、てんかん、痙攣、疼痛などを治療する医薬として有用である。

請求の範囲

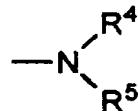
1. 一般式



〔式中、R¹は、置換されていてもよいアリールまたは複素環式基を；R²は、
5 水素原子またはヒドロキシル基を；R³は、次式



〔式中、R⁴は、置換されていてもよい環状アミノ基を；R⁵は、置換されていてもよいアルキル基を；またはR⁴、R⁵およびそれらが結合する窒素原子と一緒にになって形成される置換されていてもよい環状アミノ基を示す。〕で表わされる基または環中の炭素原子から結合手を有する含窒素飽和6員複素環式基を：mは、1～5の整数を；nは、2～6の整数を、それぞれ示す。」で表わされるアルキルエーテル誘導体またはその塩を含有するカルシウム拮抗剤。

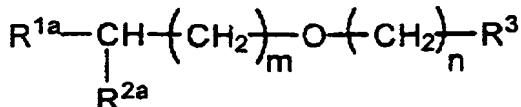
2. R³が、次式

15 〔式中、R⁴は、置換されていてもよい環状アミノ基を；R⁵は、置換されていてもよいアルキル基を；またはR⁴、R⁵およびそれらが結合する窒素原子と一緒にになって形成される置換されていてもよい環状アミノ基を示す。〕で表わされる基である請求の範囲1に記載のアルキルエーテル誘導体またはその塩を含有するカルシウム拮抗剤。

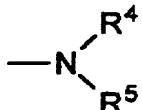
20 3. mが、1である請求の範囲1に記載のアルキルエーテル誘導体またはその塩を含有するカルシウム拮抗剤。

4. R³が、環中の炭素原子から結合手を有する含窒素飽和6員複素環式基である請求の範囲1に記載のアルキルエーテル誘導体またはその塩を含有するカルシウム拮抗剤。

25 5. 一般式



「式中、R^{1a}は、ハロゲン原子、アルコキシ基、アリール基および含窒素6員複素環式基から選ばれる一つ以上の基で置換されたフェニル基、置換されていてもよいナフチル基または環中の炭素原子に結合手を有する置換されていてもよい複素環式基を；R^{2a}は、水素原子を；R³は、次式



（式中、R⁴は、置換されていてもよい環状アミノ基を；R⁵は、置換されていてもよいアルキル基を；またはR⁴、R⁵およびそれらが結合する窒素原子と一緒にになって形成される置換されていてもよい環状アミノ基を示す。）で表わされる基または環中の炭素原子から結合手を有する含窒素飽和6員複素環式基を：mは、1～5の整数を；nは、2～6の整数を、それぞれ示す。

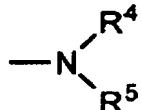
但し、次の（a）および（b）を除く。

（a）R^{1a}が、チエニル-2-イル基であって、R³が、ピペラジン-1-イル基である場合

（b）R^{1a}が、1,3-ベンゾジオキソラン-5-イル基であって、R³が、ピロリジン-1-イル基である場合」

で表わされるアルキルエーテル誘導体またはその塩。

6. R³が、次式



（式中、R⁴は、置換されていてもよい環状アミノ基を；R⁵は、置換されていてもよいアルキル基を；またはR⁴、R⁵およびそれらが結合する窒素原子と一緒にになって形成される置換されていてもよい環状アミノ基を示す。）で表わされる基である請求の範囲5に記載のアルキルエーテル誘導体またはその塩。

7. mが、1である請求の範囲6に記載のアルキルエーテル誘導体またはその塩。

25 8. R³が、環中の炭素原子から結合手を有する含窒素飽和6員複素環式基であ

る請求の範囲 5 に記載のアルキルエーテル誘導体またはその塩。

9. R^{1a} が、環中の炭素原子に結合手を有する置換されていてもよい複素環式基

(但し、チエニル-2-イル基および1,3-ベンゾジオキソラン-5-イル基を

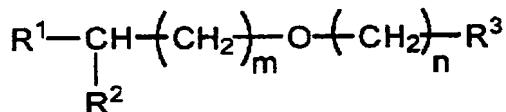
除く) である請求の範囲 5 ~ 8 のいずれかに記載のアルキルエーテル誘導体また

5 はその塩。

補正書の請求の範囲

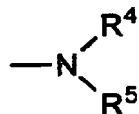
[1999年5月4日(04.05.99)国際事務局受理:出願当初の請求の範囲1-9は補正された;他の請求の範囲は変更なし。(3頁)]

1. 一般式

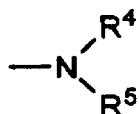


〔式中、R¹は、置換されていてもよいアリールまたは複素環式基を; R²は、

5 水素原子またはヒドロキシル基を; R³は、次式



(式中、R⁴は、置換されていてもよい環状アミノ基を; R⁵は、置換されていてもよいアルキル基を; またはR⁴、R⁵およびそれらが結合する窒素原子と一緒にになって形成される置換されていてもよい環状アミノ基を示す。)で表わされる基または環中の炭素原子から結合手を有する含窒素飽和6員複素環式基を; mは、1~5の整数を; nは、2~6の整数を、それぞれ示す。」で表わされるアルキルエーテル誘導体またはその塩を含有するカルシウム拮抗剤。

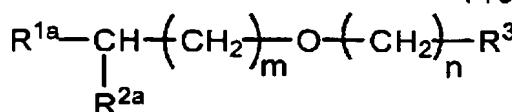
2. R³が、次式

15 (式中、R⁴は、置換されていてもよい環状アミノ基を; R⁵は、置換されていてもよいアルキル基を; またはR⁴、R⁵およびそれらが結合する窒素原子と一緒にになって形成される置換されていてもよい環状アミノ基を示す。)で表わされる基である請求の範囲1に記載のアルキルエーテル誘導体またはその塩を含有するカルシウム拮抗剤。

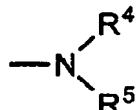
20 3. mが、1である請求の範囲1に記載のアルキルエーテル誘導体またはその塩を含有するカルシウム拮抗剤。

4. R³が、環中の炭素原子から結合手を有する含窒素飽和6員複素環式基である請求の範囲1に記載のアルキルエーテル誘導体またはその塩を含有するカルシウム拮抗剤。

25 5. 一般式



〔式中、 R^{1a} は、ハロゲン原子、アルコキシ基、アリール基および含窒素6員複素環式基から選ばれる一つ以上の基で置換されたフェニル基、置換されていてもよいナフチル基または環中の炭素原子に結合手を有する置換されていてもよい複素環式基を； R^{2a} は、水素原子を； R^3 は、次式



〔式中、 R^4 は、置換されていてもよい環状アミノ基を； R^5 は、置換されていてもよいアルキル基を；または R^4 、 R^5 およびそれらが結合する窒素原子と一緒にになって形成される置換されていてもよい環状アミノ基を示す。〕で表わされる基または環中の炭素原子から結合手を有する含窒素飽和6員複素環式基を； m は、1～5の整数を； n は、2～6の整数を、それぞれ示す。

但し、次の(a)～(d)を除く。

(a) R^{1a} が、チエニル-2-イル基であって、 R^3 が、ピペラジン-1-イル基である場合

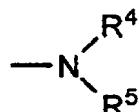
(b) R^{1a} が、1,3-ベンゾジオキソラン-5-イルまたは置換されていてもよい1,3-ベンゾジオキソラン-2-イル基であって、 R^3 が、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イルまたはモルホリン-1-イル基である場合

(c) R^{1a} が、アリール基で置換されたフェニル基であって、 R^3 が、保護されていてもよいカルボキシル基で置換されたピペリジン-1-イル基である場合

(d) R^{1a} が、4級化されたピリジン-4-イル基であって、 R^3 が、ピロリジン-1-イル基である場合〕

で表わされるアルキルエーテル誘導体またはその塩。

6. R^3 が、次式



〔式中、 R^4 は、置換されていてもよい環状アミノ基を； R^5 は、置換されてい

てもよいアルキル基を；またはR⁴、R⁵およびそれらが結合する窒素原子と一緒にになって形成される置換されていてもよい環状アミノ基を示す。)で表わされる基である請求の範囲5に記載のアルキルエーテル誘導体またはその塩。

7. mが、1である請求の範囲6に記載のアルキルエーテル誘導体またはその塩。

5 8. R³が、環中の炭素原子から結合手を有する含窒素飽和6員複素環式基である請求の範囲5に記載のアルキルエーテル誘導体またはその塩。

9. R^{1a}が、環中の炭素原子に結合手を有する置換されていてもよい複素環式基(但し、チエニル-2-イル基、1,3-ベンゾジオキソラン-5-イル基、置換されていてもよい1,3-ベンゾジオキソラン-2-イル基および4級化されたピリジン-4-イル基を除く。)である請求の範囲5～8のいずれかに記載のアルキルエーテル誘導体またはその塩。

条約19条に基づく説明書

国際調査報告に引用された文献に具体的に記載されており、かつ本願の国際出願時における請求の範囲に含まれる化合物を除く補正を行った。

具体的には、請求の範囲5から

引用文献EUR. J. MED. CHEM. 及び特開昭50-70369号に記載された、 R^{1a} が、置換されていてもよい1,3-ベンゾジオキソラン-2-イル基であって、 R^3 が、ピロリジン-1-イル、ピペリジン-1-イルまたはモルホリン-1-イル基に相当する化合物、

引用文献特開平8-511783号に記載された、 R^{1a} が、アリール基で置換されたフェニル基であって、 R^3 が、保護されていてもよいカルボキシル基で置換されたピペリジン-1-イル基に相当する化合物、及び

引用文献特開平9-43756号及び特開平9-80668号に記載された、 R^{1a} が、4級化されたピリジン-4-イル基であって、 R^3 が、ピロリジン-1-イル基に相当する化合物を除外した。

なお、請求の範囲1~4については、引用文献に一切その用途の記載及び示唆がないと確信するので補正を行わず、請求の範囲5~9から上記化合物を除外した。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/05610

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁶ C07D207/02, C07D211/06, C07D233/64, C07D317/50, C07D307/79, C07D319/18, C07D277/64, C07D333/54, C07D261/20, C07D215/14,
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ C07D207/02, C07D211/06, C07D233/64, C07D317/50, C07D307/79, C07D319/18, C07D277/64, C07D333/54, C07D261/20, C07D215/14,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CA (STN), CAOLD (STN), CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| X A | JP, 50-070369, A (Istituto Luso Farmaco d'Italia), 11 June, 1975 (11. 06. 75), Full text & US, 3970672, A & US, 4091222, A & BE, 818710, A & NL, 7410708, A & DE, 2436721, A & FR, 2240004, A & PT, 62432, A & ZA, 405118, A & GB, 1458321, A & CA, 1025448, A | 1-3, 5-7, 9 4, 8 |
| X A | MANGHISI Elso et al., "Synthesis, Anti-arrhythmic and Local Anaesthetic Activity of 2,2-Disubstituted-1,3-benzodioxoles. III.-Aminoethers", Eur. J. Med. Chem., Vol. 14, No. 1, p.94 (1979) | 1-3, 5-7, 9 4, 8 |
| X A | JP, 08-511783, A (Novo Nordisk A/S), 10 December, 1996 (10. 12. 96), Full text & WO, 95/00486, A & AU, 9470677, A & ZA, 9404470, A & NO, 9505263, A & EP, 705248, A1 & FI, 9506177, A & US, 5604242, A | 1-3, 5-7 4, 8, 9 |

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"A" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
9 March, 1999 (09. 03. 99)Date of mailing of the international search report
16 March, 1999 (16. 03. 99)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/05610

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| X A | JP, 04-095070, A (Toyama Chemical Co., Ltd.), 27 March, 1992 (27. 03. 92), Full text (Family: none) | 1-4 5-9 |
| X A | EP, 383281, A1 (Toyama Chemical Co., Ltd.), 22 August, 1990 (22. 08. 90), Full text & JP, 03-047156, A & JP, 03-197422, A & JP, 03-323830, A & FR, 264307, A & EP, 587193, A1 & CA, 2009886, A & ZA, 9001122, A & NZ, 247126, A & US, 5472984, A & US, 5612381, A & US, 5658904, A & US, 5719150, A & US, 5280032, A & US, 5472984, A | 1-4 5-9 |
| X A | WO, 96/12717, A1 (Toyama Chemical Co., Ltd.), 2 May, 1996 (02. 05. 96), Full text & AU, 9537097, A & JP, 08-268883, A & ZA, 9608991, A & EP, 790246, A1 & NZ, 294328, A & US, 5807887, A & KR, 97707114, A | 1-4 5-9 |
| X A | JP, 02-223551, A (Novo Nordisk A/S), 5 September, 1990 (05. 09. 90), Full text & EP, 374801, A1 & AU, 8946889, A & PT, 92628, A & NO, 8905093, A & CA, 2005919, A & FI, 8906084, A & ZA, 8909736, A & DK, 8906399, A & US, 5071859, A & US, 5214057, A & NZ, 231836, A | 1-3 4-9 |
| X A | BONDAVALLI F. et al., "3,5-Diphenyl-1H-Pyrazole Derivatives III-Ethers from 1-(2-Hydroxyethyl)-3,5-diphenyl-1h-pyrazole and its 4-Bromo Derivative with Hypotensive, Depressant, Antiarrhythmic and Analgesic Activities", II Farmaco, Vol. 44, No. 7, 8, p.655-670 (1989) | 1-3 4-9 |
| X A | JP, 09-080668, A (Konica Corp.), 28 March, 1997 (28. 03. 97), Compound (1) (Family: none) | 5-7, 9 1-4, 8 |
| X A | JP, 09-043756, A (Konica Corp.), 14 February, 1997 (14. 02. 97), Compound (1) (Family: none) | 5-7, 9 1-4, 8 |
| X A | Chem. Abstr., Vol. 58 (1963), the abstract No. 13909g, YANINA A.D. et al., "The Hofmann Degradation of 1-Azabicyclo[3.2.1]octanes. VII. The Hofmann Degradation of 3-Methyl-1-azabicyclo[3.2.1]octane.", Zh. Obshch. Khim., Vol. 32, p.3941-3945 (1962) | 5, 7-9 1-4, 6 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/05610

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|--|-----------------------|
| X A | Chem. Abstr., Vol. 58 (1963), the abstract No. 3387h, YANINA A.D. et al., "The Hofmann Degradation of 1-Azabicyclo[3.2.1]octanes. IV. The Hofmann Cleavage of 4-Methyl-1-azabicyclo[3.2.1]octane.", Zh. Obshch. Khim., Vol. 32, p.1789-1798 (1962) | 5, 7-9 1-4, 6 |
| X A | Chem. Abstr., Vol. 53 (1959), the abstract No. 21957g. YANINA A.D. et al., "Hofmann Cleavage of 1- Azabicyclo[3.2.1]octane.", Zh. Obshch. Khim., Vol. 29, p.485-493 (1959) | 5, 7-9 1-4, 6 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/05610

A. (Continuation) CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D409/12, C07D417/12, C07D413/12, C07D401/12, C07D405/12, C07D209/08,
C07D213/04, C07D295/18, C07D239/26, A61K31/40, A61K31/44, A61K31/34,
A61K31/36, A61K31/42, A61K31/47, A61K31/495, A61K31/505, A61K31/55

B. (Continuation) FIELDS SEARCHED

C07D409/12, C07D417/12, C07D413/12, C07D401/12, C07D405/12, C07D209/08,
C07D213/04, C07D295/18, C07D239/26, A61K31/40, A61K31/44, A61K31/34,
A61K31/36, A61K31/42, A61K31/47, A61K31/495, A61K31/505, A61K31/55

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' C07D207/02, C07D211/06, C07D233/64, C07D317/50, C07D307/79, C07D319/18, C07D277/64, C07D333/54, C07D261/20, C07D215/14, C07D409/12, C07D417/12, C07D413/12, C07D401/12, C07D405/12, C07D209/08, C07D213/04, C07D295/18, C07D239/26, A61K31/40, A61K31/44, A61K31/34, A61K31/36, A61K31/42, A61K31/47, A61K31/495, A61K31/505, A61K31/55

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' C07D207/02, C07D211/06, C07D233/64, C07D317/50, C07D307/79, C07D319/18, C07D277/64, C07D333/54, C07D261/20, C07D215/14, C07D409/12, C07D417/12, C07D413/12, C07D401/12, C07D405/12, C07D209/08, C07D213/04, C07D295/18, C07D239/26, A61K31/40, A61K31/44, A61K31/34, A61K31/36, A61K31/42, A61K31/47, A61K31/495, A61K31/505, A61K31/55

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CA (STN), CAOLD (STN), CAPLUS (STN)

C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------|--|---------------------|
| X A | JP, 50-070369, A (イステイチュート ルツ フルマコ ティタリア) 11.6月. 1975(11.06.75) 全文 &US, 3970672, A &US4091222, A &BE, 818710, A &NL, 7410708, A &DE, 2436721, A &FR, 2240004, A &PT, 62432, A &ZA, 405118, A &GB, 1458321, A &CA, 1025448, A | 1-3, 5-7, 9 4, 8 |
| X A | MANGHISI Elso et al., "Synthesis, Anti-arrhythmic and Local Anaesthetic Activity of 2,2-Disubstituted-1,3-benzodioxoles. III. -Aminoethers", Eur. J. Med. Chem., Vol. 14, No. 1, p. 94 (1979) | 1-3, 5-7, 9 4, 8 |

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

09. 03. 99

国際調査報告の発送日

16.03.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

浅見 節子

4C 9638

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | 関連する 請求の範囲の番号 |
|-----------------------|--|---------------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | |
| X A | JP, 08-511783, A (ノボーノルティスク アクツイエルスカブ) 10.12月. 1996 (10.12.96) 全文 &WO, 95/00486, A &AU, 9470677, A &ZA, 9404470, A &NO, 9505263, A &EP, 705248, A1 &FI, 9506177, A &US, 5604242, A | 1-3, 5-7 4, 8, 9 |
| X A | JP, 04-095070, A (富山化学工業株式会社) 27.3月. 1992 (27.03.92) 全文 (ファミリーなし) | 1-4 5-9 |
| X A | EP, 383281, A1 (富山化学工業株式会社) 22.8月. 1990 (22.08.90) 全文 &JP, 03-047156, A &JP03-197422, A &JP, 03-323830, A &FR, 264307, A &EP, 587193, A1 &CA, 2009886, A &ZA, 9001122, A &NZ, 247126, A &US, 5472984, A &US, 5612381, A &US, 5658904, A &US, 5719150, A &US, 5280032, A &US, 5472984, A | 1-4 5-9 |
| X A | WO, 96/12717, A1 (富山化学工業株式会社) 2.5月. 1996 (02.05.96) 全文 &AU, 9537097, A &JP, 08-268883, A &ZA, 9608991, A &EP, 790246, A1 &NZ, 294328, A &US, 5807887, A &KR, 97707114, A | 1-4 5-9 |
| X A | JP, 02-223551, A (ノボーノルティスク アクツイエルスカブ) 5.9月. 1990 (05.09.90) 全文 &EP, 374801, A1 &AU, 8946889, A &PT, 92628, A &NO, 8905093, A &CA, 2005919, A &FI, 8906084, A &ZA, 8909736, A &DK, 8906399, A &US, 5071859, A &US, 5214057, A &NZ, 231836, A | 1-3 4-9 |
| X A | BONDAVALLI F. et al., "3, 5-Diphenyl-1H-Pyrazole Derivatives III-Ethers from 1-(2-Hydroxyethyl)-3, 5-diphenyl-1h-pyrazole and its 4-Bromo Derivative with Hypotensive, Depressant, Antiarrhythmic and Analgesic Activities", Il Farmaco, Vol. 44, No. 7, 8, p. 655-670 (1989) | 1-3 4-9 |
| X A | JP, 09-080668, A (コニカ株式会社) 28.3月. 1997 (28.03.97) 化合物(1) (ファミリーなし) | 5-7, 9 1-4, 8 |
| X A | JP, 09-043756, A (コニカ株式会社) 14.2月. 1997 (14.02.97) 化合物(1) (ファミリーなし) | 5-7, 9 1-4, 8 |
| X A | Chem. Abstr., Vol. 58 (1963), the abstract No. 13909g, YANINA A. D. et al., "The Hofmann Degradation of 1-Azabicyclo[3.2.1]octa nes. VII. The Hofmann Degradation of 3-Methyl-1-azabicyclo[3. 2.1]octane.", Zh. Obshch. Khim., Vol. 32, p. 3941-3945 (1962) | 5, 7-9 1-4, 6 |
| X A | Chem. Abstr., Vol. 58 (1963), the abstract No. 3387h, YANINA A. D. et al., "The Hofmann Degradation of 1-Azabicyclo[3.2.1]octa nes. IV. The Hofmann Cleavage of 4-Methyl-1-azabicyclo[3.2.1]o ctane.", Zh. Obshch. Khim., Vol. 32, p. 1789-1798 (1962) | 5, 7-9 1-4, 6 |
| X A | Chem. Abstr., Vol. 53 (1959), the abstract No. 21957g, YANINA A. D. et al., "Hofmann Cleavage of 1-Azabicyclo[3.2.1]octane.", Z h. Obshch. Khim., Vol. 29, p. 485-493 (1959) | 5, 7-9 1-4, 6 |

THIS PAGE BLANK (USPTO)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)